



**Maria Adelaide  
Cotovio Salvador**

**Adição conjugada de nitrometano a (*E,E*)-  
cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas**





**Maria Adelaide  
Cotovio Salvador**

**adição conjugada de nitrometano a (*E,E*)-  
cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas**

dissertação apresentada à Universidade de Aveiro para cumprimento dos requisitos necessários à obtenção do grau de Mestre em Química dos Produtos Naturais, realizada sob a orientação científica do Doutor Artur Manuel Soares da Silva, Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro e da Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto, Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro



## **o júri**

presidente

**Prof. Doutor José Abrunheiro da Silva Cavaleiro**  
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutor Artur Manuel Soares da Silva**  
Professor Catedrático do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Diana Cláudia Gouveia Alves Pinto**  
Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Aveiro

**Prof. Doutora Ana Isabel Ramos Novo Amorim de Barros**  
Professora Auxiliar do Departamento de Química da Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro



## **agradecimentos**

Ao Professor Artur Silva, meu orientador, pela sua dedicação, disponibilidade e por todos os conhecimentos científicos que me transmitiu, ao longo do desenvolvimento deste trabalho.

À Professora Diana Pinto, minha co-orientadora pela indispensável colaboração prestada ao longo da execução deste trabalho e por todos os conhecimentos científicos transmitidos.

A todos os membros do departamento de Química da Universidade de Aveiro, pela forma agradável como me acolheram durante estes últimos anos.

Ao Lic. Hilário Tavares, à Lic. Cristina Barros e à Lic. Maria Fernanda Lucas, pelo contributo prestado na obtenção dos espectros de RMN e massa e na utilização do HPLC, respectivamente.

Às Mestres Clementina Santos e Vera Silva, por todo o apoio dado a nível laboratorial e pela sua amizade.

A todos os membros do Centro de Química de Vila Real, em particular, ao grupo de Química Orgânica, pela compreensão e apoio moral dados ao longo destes últimos anos.

À Professora Ana Barros, pela ajuda e amizade sempre dispensadas desde o primeiro dia.

A todos os meus colegas de trabalho e de Mestrado, pela sua amizade e companheirismo

Ao Pedro, por tudo, em particular pela sua paciência e incentivo sobretudo nas horas difíceis.

À minha família, em particular aos meus pais e avó, por estarem sempre ao meu lado, mesmo estando longe.





## palavras-chave

adição conjugada, nitrometano, (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas, (*E*)-2-estirilcromonas, caracterização por RMN.

## resumo

Neste trabalho pretendeu-se estudar a adição conjugada de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas, tendo-se obtido os respectivos compostos nitrados, as (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas e as 2-(2-aril-3-nitropropil) cromonas, respectivamente. Após a formação dos compostos nitrados estudou-se a redução do grupo nitro a amino com o objectivo de preparar novos compostos aminados. No caso dos compostos (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas houve redução do grupo nitro e da ligação dupla e no caso da redução de 2-(2-aril-3-nitropropil) cromonas houve a redução do grupo nitro e uma reacção intramolecular do derivado aminado, dando origem a (*Z*)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas. Esta dissertação está organizada em sete capítulos. No capítulo 1 apresenta-se uma visão global dos métodos usados no âmbito da adição conjugada a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (em particular a adição de nitroalcanos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas e aminas a compostos  $\alpha,\beta$ -insaturados), dos métodos de síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e de (*E*)-2-estirilcromonas, assim como das reacções em que participam. Neste capítulo, apresentam-se ainda alguns métodos de redução de compostos nitrados. Nos capítulos 2 e 3 apresenta-se o estudo da adição conjugada de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas, em meio básico (DBU). No capítulo 4 apresenta-se a síntese de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona e de (*Z*)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas, por redução dos compostos (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas e 2-(2-aril-3-nitropropil) cromonas obtidos na adição conjugada de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas, respectivamente. Nos capítulos 5, 6 e 7 apresenta-se a parte experimental, as conclusões e sugestões para trabalhos futuros e a bibliografia, respectivamente. Na caracterização estrutural dos compostos sintetizados recorreu-se a técnicas actuais, especialmente a estudos vários de espectroscopia de ressonância magnética (RMN), os quais incluíram sobretudo o estudo de espectros de RMN de  $^1\text{H}$ , de  $^{13}\text{C}$  e estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homo e heteronuclear.



**keywords**

conjugated addition, nitromethane, (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones, (*E*)-2-styrylchromones, NMR characterization.

**abstract**

The main goal of this work was the study of the conjugated addition of nitromethane to (*E, E*)-cinnamylideneacetophenones and (*E*)-2-styrylchromones, in order to prepare (*E*)-1,5-diaryl-3-nitromethyl-4-pentene-1-ones and 2-(2-aryl-3-nitropropyl)chromones, respectively. It was also intended to reduce the nitro group of the obtained compounds, to prepare new amino compounds. In the case of the (*E*)-1,5-diaryl-3-nitromethyl-4-pentene-1-ones the nitro group and the double bond were reduced, and in the case of the 2-(2-aryl-3-nitropropyl) chromones the reduction of the nitro group and an intramolecular reaction of the amino compound happened, resulting in the formation of (*Z*)-4-(4-arylpyrrolidinyl)-2-methylidenyl 2-hydroxyphenyl ketones. This dissertation is organized in seven chapters. In chapter 1 it's presented a review of the methods used in the studies of conjugate addition to  $\alpha,\beta$ -unsaturated carbonyl systems (in particular the addition of nitroalkanes and amines to  $\alpha,\beta$ -unsaturated compounds), in the synthesis of (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones and of (*E*)-2-styrylchromones and their reactions. In this chapter, it's also presented some methods for the reduction of nitro groups.

In chapters 2 and 3 are our results on the conjugated addition of nitromethane to (*E, E*)-cinnamylideneacetophenones and (*E*)-2-styrylchromones in basic conditions (DBU) are presented. In chapter 4 the synthesis of 3-aminomethyl-1,5-diphenylpentane-1-one and (*Z*)-4-(4-arylpyrrolidinyl)-2-methylidenyl 2-hydroxyphenyl ketones by reduction of (*E*)-1,5-diaryl-3-nitromethyl-4-pentene-1-ones and 2-(2-aryl-2-nitropropyl)chromones obtained from the conjugated addition of nitromethane to (*E,E*)-cinnamylideneacetophenones and (*E*)-2-styrylchromones, respectively, is described.

In chapters 5,6 and 7, the experimental procedures, conclusions and future work suggestions and bibliography, are presented

All synthesized compounds were characterized using modern analytical techniques, with special emphasis on exhaustive nuclear magnetic resonance (NMR) spectroscopic studies. The NMR methods used include  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ , two dimensional homonuclear correlated spectroscopy (COSY) and heteronuclear correlated spectroscopy (HETCOR or HSQC and HMBC) experiments.



## GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS

AcOH	Ácido acético
Ar	Aromático
Bn	Benzilo
Bz	Benzeno
°C	Graus Celcius
COSY	Correlação espectroscópica homonuclear, bidimensional, em RMN
CTAB	Brometo de cetiltrimetilamónio
$\delta$	Desvio químico em relação ao tetrametilsilano (em ppm)
$\Delta\delta$	Diferença de desvios químicos (em ppm)
d	Dupleto
dd	Duplo dupleto
ddd	Duplo dupleto de dupletos
dt	Duplo tripleto
ddt	Duplo dupleto de tripletos
DBU	1,8-Diazabicyclo[5.4.0]undec-7-eno
DME	1,2-Dimetoxietano
DMF	<i>N,N</i> -Dimetilformamida
DMSO	Dimetilsulfóxido
EM	Espectrometria de massa
Et	Etilo
h	Hora
HETCOR	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção directa)
HMBC	Correlação espectroscópica heteronuclear a longa distância, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
HMS	Sílica mesoporosa hexagonal
HPLC	Cromatografia líquida de alta eficiência
HSQC	Correlação espectroscópica heteronuclear, bidimensional, em RMN (detecção inversa)
IE	Impacto electrónico

Int. rel.	Intensidade relativa
IUPAC	União Internacional de Química Pura e Aplicada
<i>J</i>	Constante de acoplamento (em Hz)
KHMDS	Hexametildisilazanida de potássio
LDA	Diisopropilamida de lítio
m	Multiplete
M <sup>+</sup> •	Ião molecular
Me	Metilo
MeOH	Metanol
min	Minuto
M.W	Microondas
m/z	Relação massa/carga (espectrometria de massa)
OMe	Metoxilo
p.f	Ponto de fusão
Ph	Fenilo
ppm	Partes por milhão
Pr	Propilo
q	Quarteto
quin	Quinteto
RMN de <sup>13</sup> C	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Carbono-13
RMN de <sup>1</sup> H	Espectroscopia de Ressonância Magnética Nuclear de Protão
s	Singuleto
sl	Singuleto largo
t	Tripleto
THF	Tetra-hidrofurano
TLC	Cromatografia de camada fina
TMG	1,1,3,3-tetrametilguanidina
TMS	Tetrametilsilano
TMSCl	Cloreto de trimetilsililo
tq	Triplo quarteto
tt	Triplo tripleto

## ÍNDICE GERAL

	Pag.
Glossário de abreviaturas	i
Índice geral	iii
<b>Capítulo 1- Introdução</b>	<b>1</b>
1- Adição nucleofílica a sistemas carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados	3
1.1- Adição de reagentes organocupratos	5
1.2- Adição de reagentes de Grignard	6
1.3- Adição de reagentes organolíticos	6
1.4- Adição de reagentes organoestanhados e organobismutos	8
1.5- Adição de reagentes organoalumínios	9
1.6- Adição de reagentes organomanganésicos(II)	10
1.7- Adição de reagentes organoíndicos em presença de cloreto de trimetilsililo	11
1.8- Adição de reagentes organozincos	11
1.9- Adição de reagentes acilzircocenos	12
1.10- Adição de reagentes organotrimetilsilanos	13
1.11- Adição de ácidos borónicos	14
1.12- Adição de indóis	15
1.13- Adição de enolatos	17
1.14- Adição de arilboroxinas	20
1.15- Adição de tióis	20
2- Adição de nitroalcanos a compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados	21
2.1- Adição regioselectiva de nitrometano a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas	22
2.2- Adição estereosselectiva de nitrometano a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas	26
3- Adição de aminas a compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados	29
3.1- Síntese de enaminonas	30
4-Compostos carbonílicos $\alpha,\beta$ -insaturados e afins utilizados neste trabalho	34
4.1-( <i>E,E</i> )-Cinamilidenoacetofenonas	34
4.1.1- Método de síntese de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas	34

4.1.2- Reacção de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas com diazometano e hidrazina	35
4.2-( <i>E</i> )-2-Estirilcromonas	36
4.2.1- Métodos de síntese de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas	37
4.2.2- Reacção de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas com diazometano e hidrazina	39
5- Redução de compostos nitrados	43
<b>Capítulo 2-Síntese de (<i>E</i>)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas</b>	<b>47</b>
1- Estudos da reactividade de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas com nitrometano	49
2- Caracterização estrutural	55
2.1- Caracterização estrutural de ( <i>E,E</i> )-1,7-difenil-4-nitro-3,5-diestiril-heptano-1,7-diona	55
2.1.1- Caracterização por espectroscopia de RMN de ( <i>E,E</i> )-1,7-difenil-4-nitro-3,5-diestiril-heptano-1,7-diona	55
2.1.2- Caracterização por espectrometria por massa de ( <i>E,E</i> )-1,7-difenil-4-nitro-3,5-diestiril-heptano-1,7-diona	59
2.2- Caracterização estrutural de [( <i>E,E</i> )-2-fenil-2-hidroxi-5-nitro-4,6-diestirilciclo-hexil] fenil cetona	61
2.2.1- Caracterização por espectroscopia de RMN de [( <i>E,E</i> )-2-fenil-2-hidroxi-5-nitro-4,6-diestirilciclo-hexil] fenil cetona	61
2.2.2- Caracterização por espectrometria de massa de [( <i>E,E</i> )-2-fenil-2-hidroxi-5-nitro-4,6-diestirilciclo-hexil] fenil cetona	67
3.3- Caracterização estrutural de ( <i>E</i> )-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas	68
3.3.1- Caracterização por espectroscopia de RMN de ( <i>E</i> )-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas	68
3.3.2- Caracterização por espectroscopia de massa de ( <i>E</i> )-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas	76



<b>Capítulo 3-Síntese de 2-(2-aril-3-nitropropil) cromonas</b>	<b>79</b>
1- Estudo da reactividade de ( <i>E</i> )-2- estirilcromonas com nitrometano	81
2- Caracterização estrutural	83
2.1- Caracterização por espectroscopia de RMN de 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas	83
2.2- Caracterização por espectrometria de massa de 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas	91
 <b>Capítulo 4- Síntese de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona e síntese de (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas</b>	 <b>93</b>
1- Estudos sobre a síntese de 3-aminometil-1,5-diaril-4-penteno-1-onas	95
2- Estudos sobre a síntese de 2-(3-aminopropil-2-aril)cromonas	97
3- Caracterização estrutural	99
3.1- Caracterização por RMN de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona	99
3.2- Caracterização por espectrometria de massa de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona	104
3.3- Caracterização por espectroscopia de RMN de (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas	105
3.4- Caracterização por espectrometria de massa de (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metildenil 2-hidroxifenil cetonas	113
 <b>Capítulo 5-Parte experimental</b>	 <b>115</b>
1- Reagentes e equipamento utilizados	117
2- Síntese de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas e ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas	118
2.1- Obtenção de ( <i>E,E</i> )-cinamilidenoacetofenonas	118
2.2- Obtenção de ( <i>E</i> )-2-estirilcromonas	119
3- Síntese de ( <i>E</i> )-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas	120
3.1- Obtenção de ( <i>E,E</i> )-1,7-difenil-4-nitro-3,5-diestiril-heptano-1,7-diona e [( <i>E,E</i> )-2-fenil-2-hidroxi-5-nitro-4,6-diestirilciclo-hexil] fenil cetona	121

3.2- Obtenção de ( <i>E</i> )-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona	123
3.3- Obtenção de ( <i>E</i> )-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas	124
4- Síntese de ( <i>E</i> )-2- (2-aril-3-nitropropil)cromonas	126
4.1- Obtenção de 2- (2-fenil-3-nitropropil)cromona	126
4.2- Obtenção de 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas	127
5- Síntese de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona	130
6- Síntese de ( <i>Z</i> )-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas	131
6.1- Obtenção de ( <i>Z</i> )-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona	131
6.2- Obtenção de ( <i>Z</i> )-4-(4-metoxifenilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona	132
<b>Capítulo 6- Conclusão e sugestões para trabalhos futuros</b>	<b>133</b>
1- Conclusão e sugestões para trabalhos futuros	135
<b>Capítulo 7- Bibliografia</b>	<b>137</b>
1- Bibliografia	139

# Capítulo 1

## Introdução



## 1 ADIÇÃO NUCLEOFÍLICA A SISTEMAS CARBONÍLICOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS

Nos sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, as ligações duplas carbono-carbono e carbono-oxigénio estão separadas uma da outra só por uma ligação simples carbono-carbono, isto é são ligações conjugadas (Figura 1.1).<sup>[1]</sup>

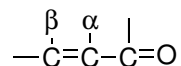
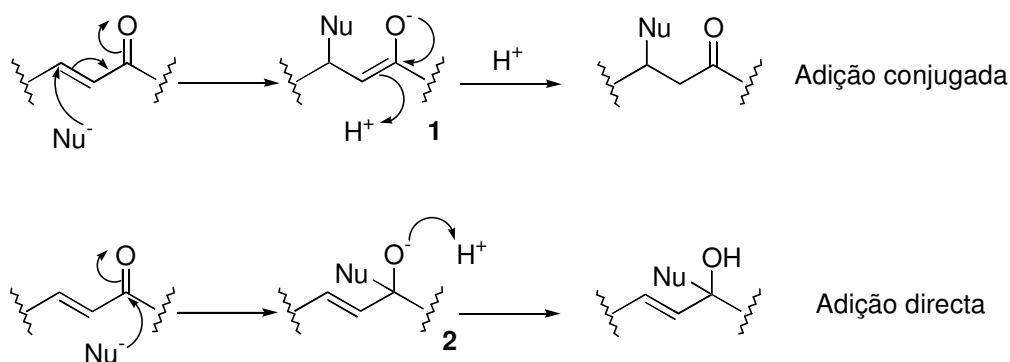


Figura 1.1- Sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Em geral, os compostos que contêm uma ligação dupla carbono-carbono e uma ligação dupla carbono-oxigénio apresentam as propriedades típicas dos dois grupos funcionais.<sup>[2]</sup>

Os sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados têm dois centros deficientes de electrões e passíveis de ataque nucleofílico, o carbono carbonílico e o carbono  $\beta$ . A adição nucleofílica à dupla ligação do sistema carbonílico  $\alpha,\beta$ -insaturado, por ataque ao carbono  $\beta$ , origina um enolato (**1**) estabilizado por ressonância que regenerará o grupo carbonilo após protonação, sendo o resultado final uma adição à dupla ligação. Esta reacção de adição denomina-se adição conjugada a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Existem nucleófilos que atacam preferencialmente o carbono carbonílico, dando uma adição directa, que tem como intermediário o enolato **2** (Esquema 1.1).



Esquema 1.1– Mecanismos da adição directa e conjugada a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

A adição conjugada compete com a adição directa, contudo a adição directa é favorecida pela reacção com nucleófilos duros, e a adição conjugada é favorecida pela adição de nucleófilos moles.<sup>[3]</sup> Esta preferência pode ser alterada variando as condições de reacção como sejam a temperatura, o tempo de reacção, a utilização de catalisadores ou o tipo de catalisador usado.

Um nucleófilo é considerado duro se a densidade electrónica estiver muito concentrada numa determinada zona da estrutura, por exemplo um reagente organolítico é um nucleófilo duro dado que a ligação carbono lítio está muito polarizada em redor do carbono e este não tem nenhuma possibilidade de deslocalizar essa densidade electrónica. De uma maneira geral as bases fortes são nucleófilos duros.

Pelo contrário, se uma espécie nucleofílica deslocaliza a densidade electrónica é considerado como um nucleófilo mole, neste caso, temos por exemplo, os organocupratos.

O cobre é menos electropositivo que o lítio a ligação carbono-cobre tem maior carácter covalente que a ligação carbono-lítio. Desta forma o átomo de cobre não tem que suportar a elevada concentração de densidade electrónica que tem de suportar no reagente organolítico. De uma maneira geral bases fracas são nucleófilos moles.<sup>[4]</sup>

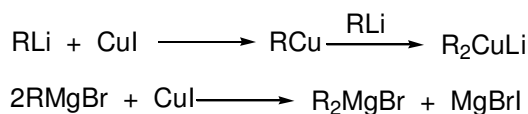
Na literatura existem diversos exemplos de adições a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, os quais serão aqui apresentados resumidamente. Tendo em conta que neste trabalho foi estudada a adição de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas, vamos aprofundar o estudo da adição de nitroalcanos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados (item 2).

No decorrer do trabalho foram obtidas enaminonas resultantes da adição intramolecular de aminas a sistemas vinílicos, assim aprofundar-se-á também o estudo da adição de aminas compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, em particular a síntese de enaminonas (item 3).

## 1.1 Adição de reagentes organocupratos

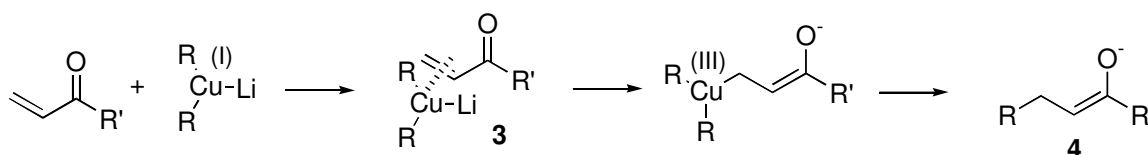
Na adição de organocupratos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados formam-se preferencialmente produtos resultantes da adição conjugada, com rendimentos elevados.

Os reagentes organocupratos são obtidos por transmetalração de reagentes organolíticos (RLi) e de Grignard (RMgBr) com sais de cobre como por exemplo iodeto de cobre (CuI) (Esquema 1.2).



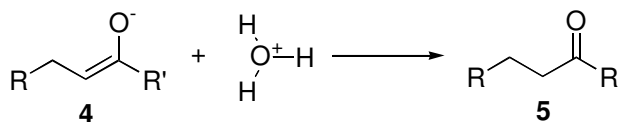
Esquema 1.2- Exemplo de transmetalração de compostos organometálicos.

O mecanismo de adição conjugada de organocupratos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados passa pela formação de um complexo  $\pi$  (**3**) entre o  $\text{R}_2\text{CuLi}$  e a ligação dupla carbono-carbono, seguida de uma inserção oxidativa do cobre formando-se assim o enolato (**4**), a última etapa é uma eliminação redutiva originado assim a nova ligação carbono-carbono (Esquema 1.3).



Esquema 1.3- Mecanismo provável de adição de reagentes organocupratos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Como se pode observar no esquema anterior, o produto obtido nestas etapas é um enolato, o qual após hidrólise ácida origina finalmente o produto de adição conjugada (**5**) (Esquema 1.4).<sup>[4]</sup>

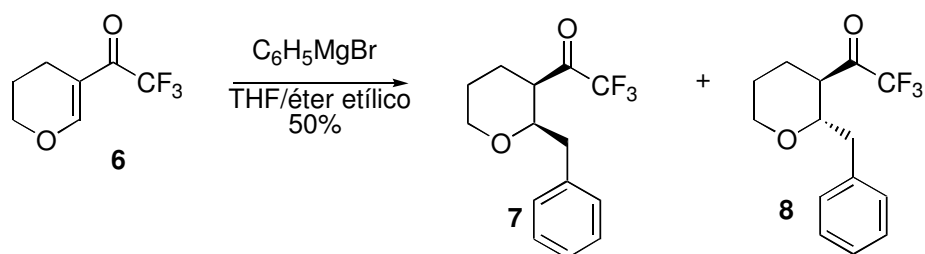


Esquema 1.4- Obtenção do produto de adição conjugada.

## 1.2 Adição de reagentes de Grignard

Os reagentes de Grignard são muito utilizados na adição nucleofílica a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, no entanto, a adição nucleofílica regiosselectiva é muito dependente de factores estéreos, tanto dos compostos carbonílico como do reagente de Grignard. Um dos aspectos recentemente estudados, é a adição nucleofílica de reagentes de Grignard a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas contendo átomos de flúor e átomos electronegativos (O e N) ligados ao carbono  $\beta$  da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada.<sup>[5],[6]</sup>

Um exemplo deste tipo de adição está apresentado no Esquema 1.5. Neste caso, o aducto *cis* **7** forma-se em maior quantidade ( $\eta=46\%$ ) do que o aducto *trans* **8** ( $\eta=18\%$ ), este resultado deve-se ao facto do aducto *cis* ser cineticamente mais favorável, o aducto *trans* forma-se por epimerização do aducto *cis*.<sup>[6]</sup>



Esquema 1.5- Exemplo de adição de reagente de Grignard a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas contendo átomos de flúor.

## 1.3 Adição de reagentes organolíticos

Os reagentes organolíticos podem ser preparados por reacção de compostos halogenados com lítio metálico e são geralmente sintetizados em éter etílico ou THF. À semelhança da reacção de formação dos reagentes de Grignard, também esta é uma reacção oxidativa. Não existem praticamente limites aos tipos de reagentes organolíticos que podem ser preparados por este método.



Devido á sua elevada reactividade, nomeadamente com o oxigénio, os reagentes organolíticos devem ser preparados e usados sob atmosfera de azoto e a baixas temperaturas. Estes reagentes devem ser manuseados com bastante cuidado.

A adição de reagentes organolíticos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados origina preferencialmente produtos resultantes da reacção de adição directa. No entanto, usando catalisadores, como por exemplo o tris (2,6-difenilfenoxido) alumínio (III) (ATPH) (Figura 1.2) ocorre a adição conjugada devido à coordenação do grupo carbonilo com o alumínio (Esquema 1.6).<sup>[7]-[10]</sup>

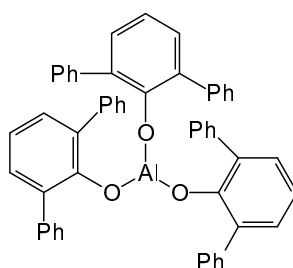
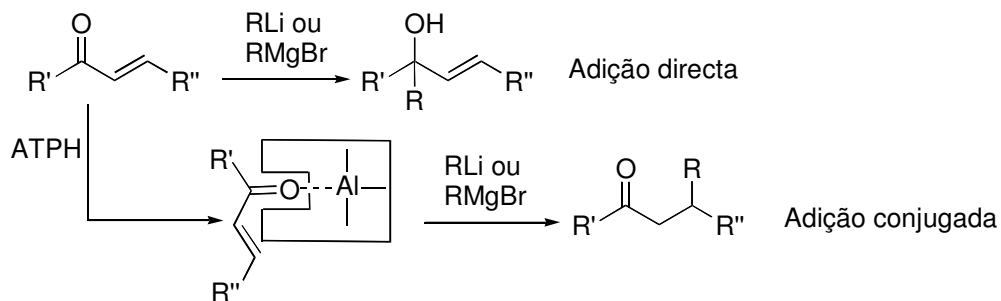


Figura 1.2- Estrutura do tris (2,6-difenilfenoxido) alumínio (III) (ATPH).

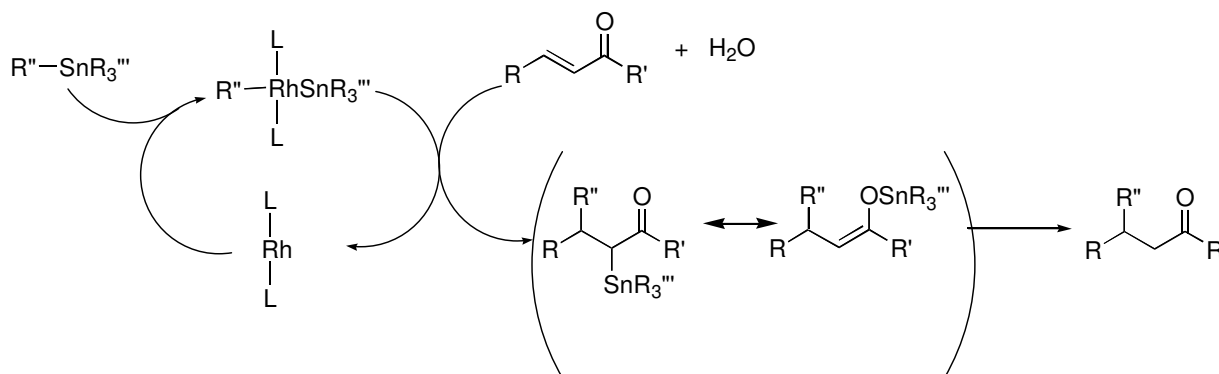


Esquema 1.6- Mecanismo de adição nucleofílica de reagentes organolíticos ou reagentes de Grignard a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados em presença de ATPH.

### 1.4 Adição de reagentes organoestanhatos e organobismutos

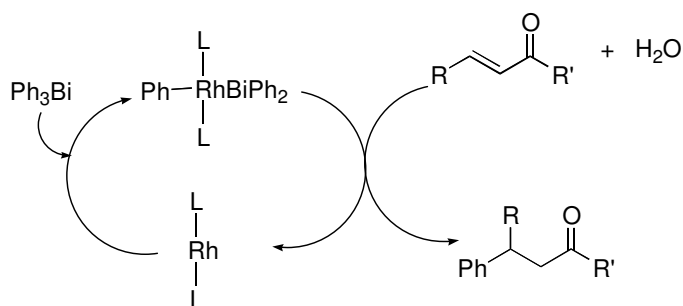
Os compostos de estanho podem ser usados na adição a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados na presença de catalisadores de ródio, originando preferencialmente produtos resultantes da reacção de adição conjugada. Nesta reacção de adição é usual usar a água como solvente não necessitando assim de atmosfera inerte e permitindo uma fácil recuperação do catalisador que pode ser filtrado, consequentemente, o procedimento é mais simplificado. A principal limitação deste método é que tanto os reagentes como produtos têm que ser estáveis em água. Os reagentes organoestanhatos conferem uma elevada quimio-, régio- e estereosselectividade nas reacções desde que se usem os catalisadores adequados.

Os catalisadores mais usados são compostos de ródio (I), que segundo dados da literatura,<sup>[11]</sup> tem um papel importante no mecanismo da adição (Esquema 1.7).



Esquema 1.7- Mecanismo provável da adição de compostos organoestanhatos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

A adição de reagentes organobismutos é muito semelhante à adição de organoestanhatos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. O mecanismo provável de adição deste tipo de compostos é muito semelhante ao da adição de organoestanhatos (Esquema 1.8).

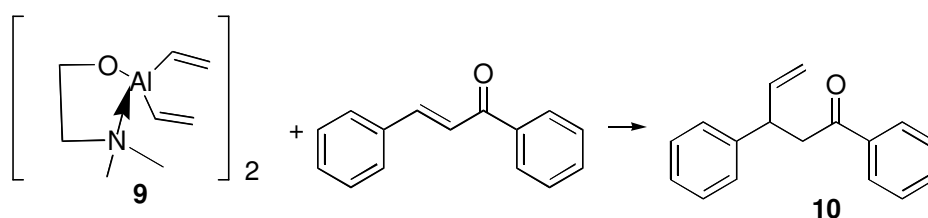


Esquema 1.8- Mecanismo provável de adição de compostos organobismutos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Comparando os resultados descritos na literatura,<sup>[11],[12]</sup> chega-se à conclusão que os resultados obtidos com reagentes organobismutos são melhores que os obtidos com os reagentes organoestanhatos em termos de regioselectividade da reacção de adição, isto é, os primeiros apresentam maior regioselectividade para a adição conjugada.

## 1.5 Adição de reagentes organoalumínios

Não existem muitos estudos sobre a adição de reagentes organoalumínios a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, no entanto, Schumann e colaboradores,<sup>[13]</sup> sintetizaram e caracterizaram o dímero de *N,N*-dimetilaminoetanolato divinilalumínio (**9**)  $[(CH_2=CH_2)_2Al(\mu-OCH_2CH_2NMe_2)]_2$  e usaram-no neste tipo de reacções (Esquema 1.9). Os autores realizaram dois ensaios, no primeiro adicionaram o composto **9** a uma solução de calcona em tolueno e aqueceram a 100°C durante cerca de 48h obtendo o produto (**10**) com um rendimento de 46%. No segundo ensaio adicionaram para além dos reagentes já referidos, uma quantidade catalítica de  $Ni(acac)_2$  (10 mol %) e deixaram a reacção durante 12 horas a 20°C tendo obtido, nestas condições, o produto **10** com um rendimento de 50%. Assim, pode-se concluir que o catalisador de níquel aumenta a velocidade da reacção e possibilita a utilização da temperatura ambiente. Em nenhum dos ensaios foram detectados produtos resultantes da reacção de adição directa (Esquema 1.9).<sup>[13]</sup>

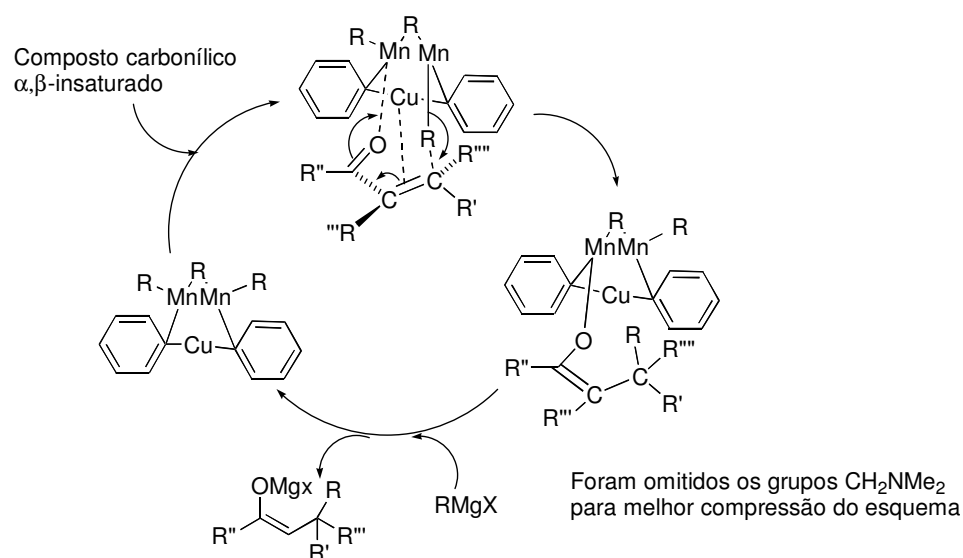


Esquema 1.9- Adição de  $[(\text{CH}_2=\text{CH}_2)_2\text{Al}(\mu\text{-OCH}_2\text{CH}_2\text{NMe}_2)]_2$  à calcona.

## 1.6 Adição de reagentes organomanganésicos

Os reagentes organomanganésicos(II) são preparados facilmente a partir de reagentes organolíticos. Estes reagentes são mais estáveis do que a maioria dos complexos de compostos orgânicos contendo metais de transição. As reacções destes compostos são efectuadas em meio anidro.<sup>[14]</sup>

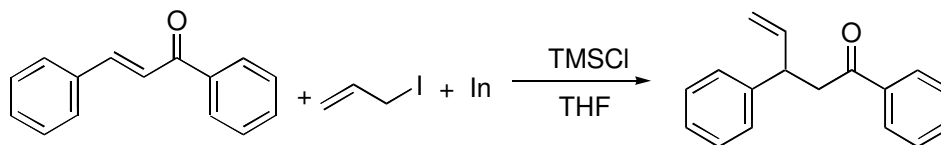
O possível ciclo catalítico da adição reagentes organomanganésicos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados está apresentado no esquema seguinte (Esquema 1.10). Assim, na realidade o reagente que é adicionado aos compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados é um complexo organomanganésico contendo cobre  $[\text{CuMn}_2\text{R}_3(\text{NCN})_2]$ .



Esquema 1.10- Provável ciclo catalítico da adição de organomanganésicos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

### 1.7 Adição de reagentes de organoíndicos na presença de coreto de trimetilsililo

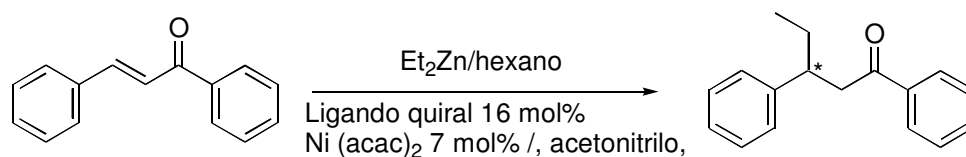
Os reagentes organoíndicos podem ser gerados *"in situ"* a partir de compostos de iodo. Normalmente este tipo de compostos ao serem adicionados a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados dão origem a compostos resultantes da adição directa, no entanto, esta selectividade pode ser alterada com a adição TMSCl à solução. No Esquema 1.11, pode-se ver a reacção da calcona com vinil-índio, gerado *in situ*, em THF e em presença de TMSCl, a relação entre viniliodo, o índio e o TMS Cl nesta reacção é de 3:2:5. Os autores obtiveram o produto de adição conjugada com um rendimento de 75%, não se observando produtos resultantes da adição directa.<sup>[15]</sup>



Esquema 1.11- Exemplo da adição de reagentes organoíndicos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

### 1.8 Adição de reagentes organozíncos

Os reagentes organozíncos podem ser usados na adição regioselectiva a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, dando preferencialmente produtos resultantes da adição conjugada. Como já foi referido anteriormente, a enantioselectividade das reacções é muito importante em síntese orgânica. Assim, vários autores estudaram a adição de reagentes organozíncos na presença de catalisadores com ligandos quirais para assim induzir quiralidade no produto da reacção. Um exemplo deste tipo de adição presente na literatura<sup>[16]</sup> consiste na adição de etilzínco à calcona na presença de catalisadores de níquel (II) e de ligandos quirais, (Esquema 1.12). A reacção de adição de dietilzínco à calcona nestas condições, conduz à formação de produtos resultantes da adição conjugada com bons rendimentos, e com a configuração (*R* ou *S*) definida pelo ligando quiral presente.



Esquema 1.12- Reacção de dietilzinco adição à calcona.

### 1.9 Adição de reagentes de acilzircocenos

Os compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados podem ser acilados usando reagentes de zircónio, como por exemplo com acilzircocenos na presença de catalisadores de paládio.  
[17]

Estas reacções são muito dependentes dos catalisadores usados, pois uma simples mudança deste pode alterar completamente a regioselectividade da reacção. Normalmente neste tipo de reacção são usados reagentes derivados de cloreto acilzircocenos como reagentes de partida (Figura 1.3). Estes reagentes são eficazes neste tipo de adição pois são precursores da formação "*in situ*" do ião acilo.<sup>[17]</sup>

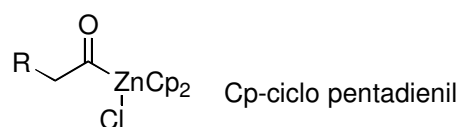
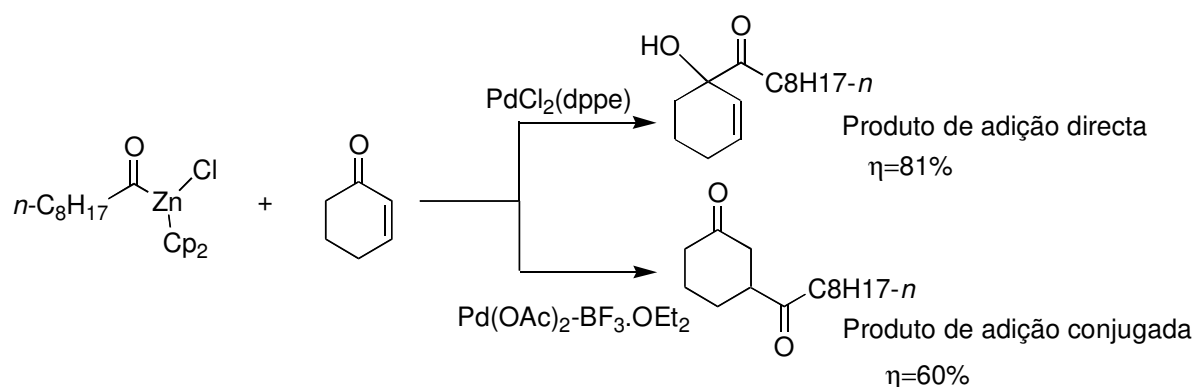


Figura 1.3- Cloreto de acilzircocenos.

Este tipo de reacções é muito dependente do catalisador utilizado, pois para além de se formar o produto de adição conjugada pode-se formar também o composto resultante de adição directa. Um exemplo presente na literatura <sup>[17]</sup> é a adição de cloreto de acilazircoceno à 2-ciclo-hexanona (Esquema 1.13).

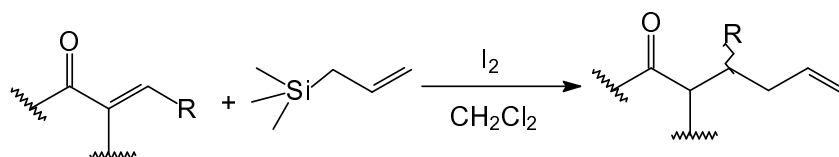


Esquema 1.13- Adição de cloro acilazircoceno à 2-ciclo-hexanona.

### 1.10 Adição de reagentes organotrimetilsilanos

Os compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados mais usados na adição conjugada de reagentes organotrimetilsilanos são as cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. A alquilação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas acíclicas pela adição de organotrimetilsilanos é mais difícil que a alquilação de cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas cíclicas. Este método usa compostos menos tóxicos e mais baratos que os restantes métodos onde são usados metais de transição, é um método regioselectivo, formando-se preferencialmente os produtos resultantes da reacção de adição conjugada. <sup>[18]</sup>

Yadav e colaboradores, <sup>[18]</sup> estudaram a adição de aliltrimetilsilano a diferentes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas na presença de uma quantidade catalítica de iodo (Esquema 1.14).



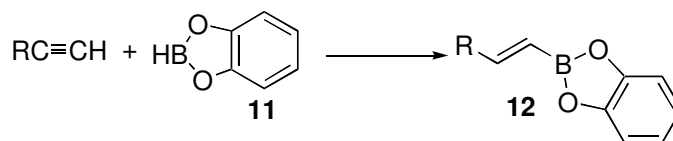
Esquema 1.14- Reacção de adição de aliltrimetilsilano a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

Neste caso, a adição de reagentes organotrimetilsilanos mostrou ser regiosselectiva. Neste tipo de adição podem obter-se produtos resultantes da reacção de adição directa ou conjugada, dependendo das cetonas utilizadas. No caso da 2-ciclo-hexenona, (*R*)-carvona, 2-ciclo-heptenona e calcona são obtidos os produtos resultantes da reacção de adição conjugada, no entanto quando se utiliza 2-ciclo-pentenona, 2-metil-1-ciclopentenona, 4,4-dimetil-1-ciclohexenona, 3-noneno-2-ona, 4-hexeno-3-ona e 4-fenil-3-buten-2-ona obtêm-se produtos resultantes da reacção de adição directa. De uma maneira geral, a presença de TMSCl aumenta o rendimento da reacção de adição de reagentes organotrimetilsilanos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Contudo um grande excesso de TMSCl pode conduzir á formação de uma mistura complexa de produtos.<sup>[18]</sup>

### 1.11 Adição de ácidos borónicos

Os ácidos borónicos podem ser utilizados em reacções de adição a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados na presença de catalisadores de ródio. Estes compostos dão preferencialmente produtos resultantes da reacção de adição conjugada, usando como solvente água e dioxano. A enantiosselectividade da reacção depende dos ligandos usados.

Na realidade, os compostos que participam na reacção de adição a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, não são os ácidos borónicos (**11**), mas sim alquilboranos (**12**) sintetizados "*in situ*", um exemplo é apresentado no esquema seguinte (Esquema 1.15).<sup>[19]</sup>



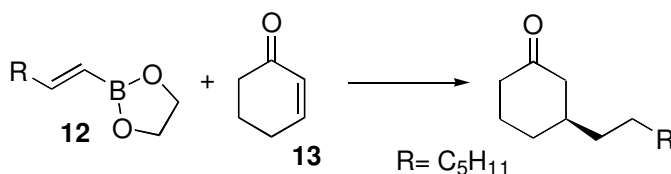
Esquema 1.15- Síntese de um alquilborano.<sup>[19]</sup>

Na literatura <sup>[19]</sup> existe um estudo que descreve a adição do alquilborano (**12**) é adicionado à 2-ciclo-hexenona (**13**) (Esquema 1.16), a 100 °C, usando como solvente



dioxano e água (10/1) e como catalisador o  $\text{Rh}(\text{acac})(\text{C}_2\text{H}_4)_2$ . Os autores usaram também 3 mol% de (*S*)-binap para que a reacção se torne enantiosselectiva.

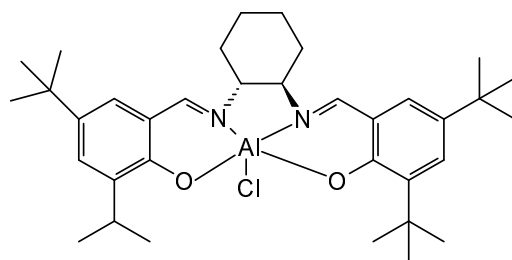
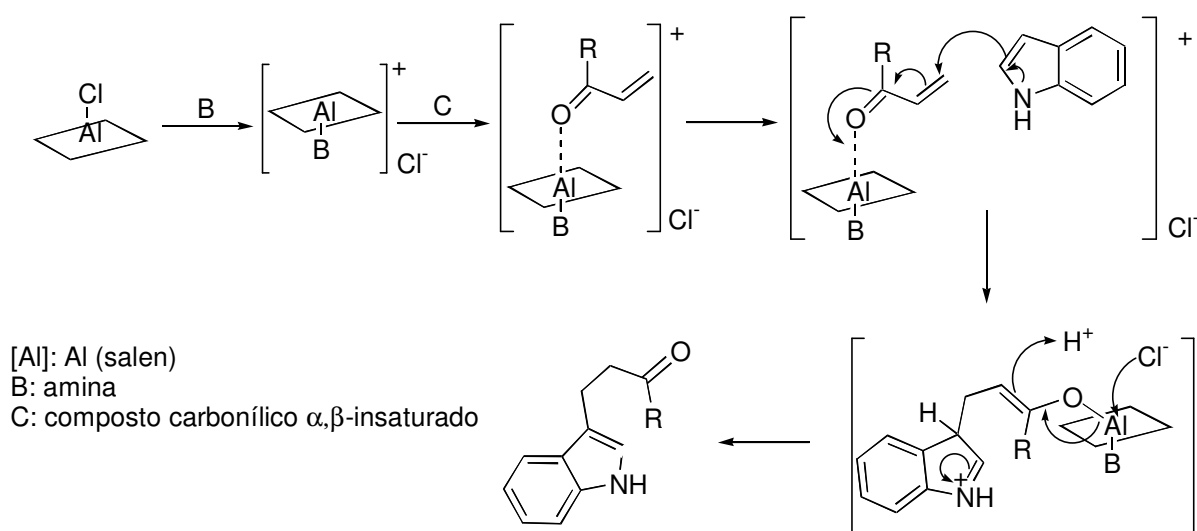
No entanto, o rendimento desta reacção é baixo (29%), apesar de apresentar um excesso enantiomérico elevado (94%). Para aumentarem o rendimento os autores usaram uma base, já que durante a reacção ocorre a hidrólise do alquilborano, formando-se o ácido alquilborónico e catecol tornando-se assim o meio ácido e diminuindo o rendimento. Os autores usaram a trietilamina, diisopropiletilamina e hidróxido de sódio como bases. Na presença de trietilamina o rendimento e o excesso enantiomérico aumentaram, ao passo que na presença das outras bases nem o rendimento nem excesso enantiomérico aumentaram (o excesso enantiomérico continuou elevado). Um aumento do número de equivalentes de trietilamina conduz a um aumento do rendimento e do excesso enantiomérico.



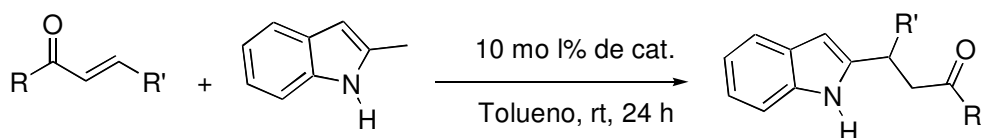
Esquema 1.16- Adição do alquilborano **12** à 2-ciclo-hexenona.

### 1.12 Adição de indóis

Os indóis podem ser adicionados a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados mediante o uso de catalisadores contendo alumínio, um desses catalisadores é o catalisador de Salen (Figura 1.4). Este catalisador pode ser modificado, normalmente usa-se uma amina como ligando, formando-se um novo catalisador Salen (*R,R*)-[Al(salen)amina] "*in situ*". O mecanismo provável desta reacção está apresentado no Esquema 1.17. <sup>[20]</sup>

Figura 1.4- Catalisador de Salen (*R,R*)-[Al(salen)Cl].Esquema 1.17- Mecanismo provável para a adição de indóis a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalisada por catalisadores de Salen.<sup>[20]</sup>

Bandini e colaboradores,<sup>[20]</sup> estudaram o uso de catalisadores tipo Salen na adição de indóis a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas. Assim, numa primeira etapa os autores, estudaram a influência dos grupos substituintes da cetona  $\alpha,\beta$ -insaturada na reacção de adição do 2-metil-indol na presença de 10 mol% do catalisador (*R,R*)-[Al(salen)Cl] em tolueno à temperatura ambiente (Esquema 1.18).



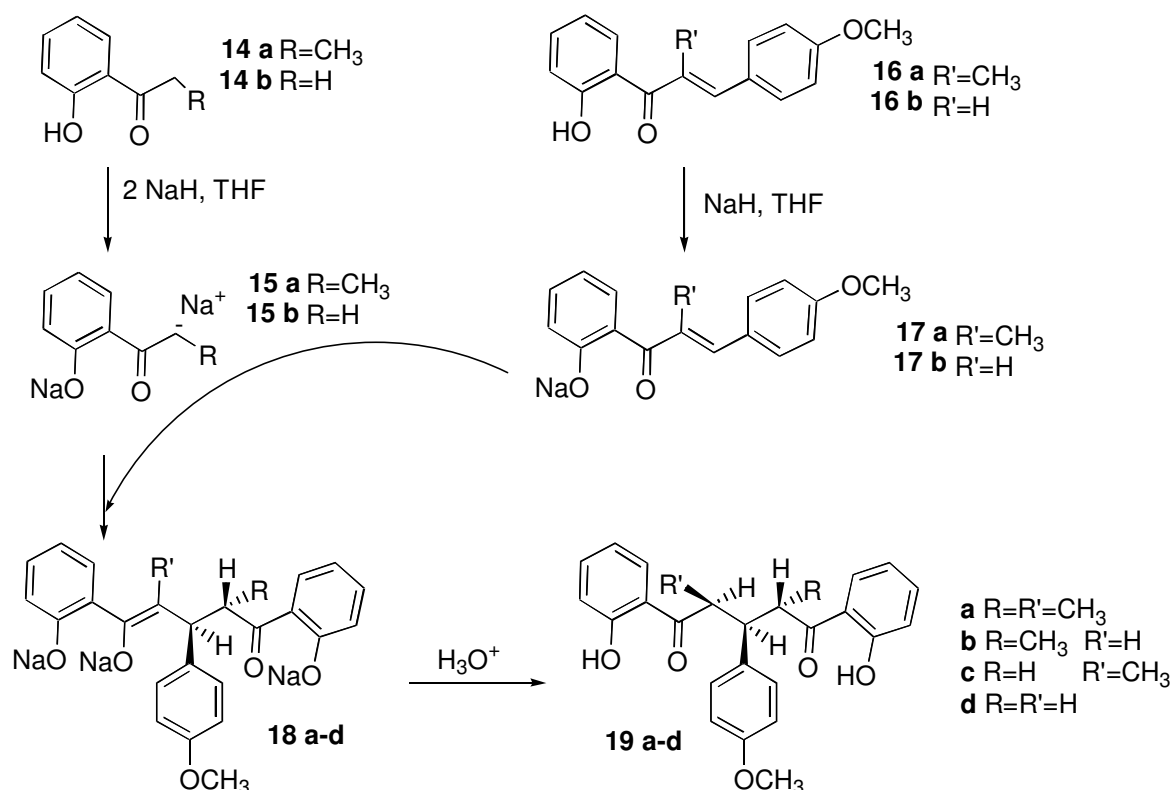
Esquema 1.18- Adição enantiosselectiva de 2-metil-indol a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

O rendimento destas reacções foi moderado, no entanto o excesso enantiomérico é baixo; a cetona que apresenta melhores resultados é a que apresenta os substituintes  $R = \text{Ph}$  e  $R' = \text{Me}$ .

### 1.13 Adição de enolatos

A adição nucleofílica de enolatos à ligação dupla carbono-carbono de compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados é importante em síntese orgânica, já que permite sintetizar novos compostos dicarbonílicos (tal como acontece na adição de acilzircocenos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas já anteriormente descrito). A reacção de adição enantiosselectiva de enolatos, tal como, as apresentadas anteriormente é muito dependente dos reagentes usados e geralmente necessita do uso de auxiliares quirais. Assim vão ser apresentados dois casos, um sem recorrer ao uso de um auxiliar quiral<sup>[21]</sup> e outro na presença de um auxiliar quiral.<sup>[22]</sup>

Num exemplo deste tipo de adição, efectuou-se a adição de 2'-hidroxiacetofenona e 2'-hidroxipropiofenona à 2'-hidroxi-4-metoxicalcona e à 2'-hidroxi-4-metoxi- $\alpha$ -metilcalcona (Esquema 1.19).<sup>[21]</sup>



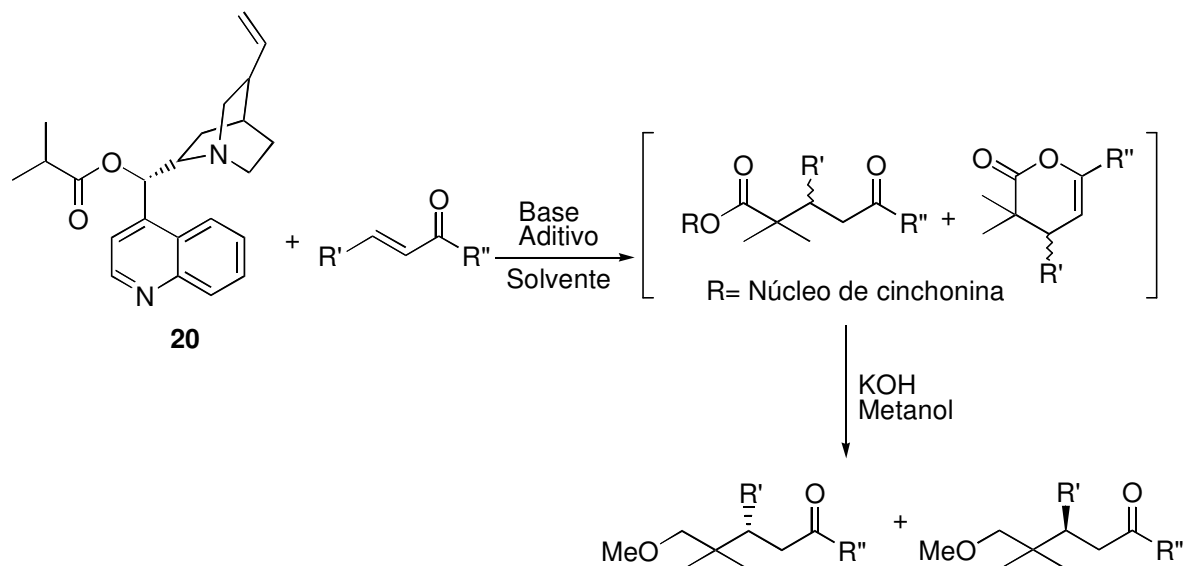
\*no esquema só é representado um dos enantiómeros para melhor compreensão

Esquema 1.19- Adição nucleofílica conjugada de 2'-hidroxiacetofenona e de 2'-hidroxipropiofenona a 2'-hidroxicalconas.

Neste estudo não foi necessário recorrer ao uso de auxiliar quiral. Para a realização deste ensaio os autores, trataram as cetonas **14a** e **14b** com NaH em THF para formar os carbaniões **15a** e **15b** respectivamente, os quais foram adicionados ao sal **17a** e **17b**, formados por tratamento das cetonas **16a** e **16b** com NaH em THF. Destas reacções resultam os sais **18 a-d** que após protonação origina os produtos pretendidos **19a-d**.

Os autores concluíram que quando se adiciona o anião **15a** aos sais **17a** e **17b** forma-se as o espécies **18a** e **18b** respectivamente, que após protonação dão origem aos compostos **19a** e **19b**, tratando-se assim de uma reacção diastereossselectiva. Este comportamento deve-se, provavelmente às interacções 1,3 entre os dois grupos metilo. Quando se realiza o mesmo procedimento mas usando o anião **15b** obtém-se dois diastêromeros já que não existe a referida interacção, deixando assim a reacção de ser diastereossselectiva.

Outro estudo, usando um auxiliar quiral, foi efectuado por Shimizu e colaboradores.<sup>[22]</sup> Com o intuito de obter uma elevada diastereosselectividade na adição de enolatos a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas os autores usaram um auxiliar quiral com núcleo de cinchonina (Esquema 1.20).

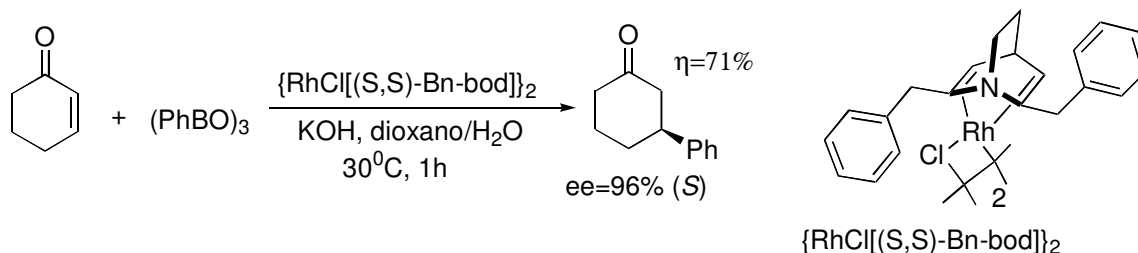


Esquema 1.20- Adição de éster quiral com núcleo de cinchonina a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas.

O éster quiral (20) pode ser obtido por acilação da cinchonina com cloreto de isobutanoílo e trietilamina na presença de 4-*N,N*-dimetilaminopiridina. A estereosselectividade da reacção depende da coordenação das cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas com o núcleo de cinchonina, esta coordenação está dependente dos diferentes aditivos usados, das diferentes bases e também do solvente, assim os autores usaram  $\text{ZnCl}_2$ ,  $\text{ZnI}_2$ ,  $\text{ZnBr}_2$ ,  $\text{Et}_3\text{B}$ ,  $\text{Me}_4\text{Sn}$  como aditivos,  $\text{KHMDs}$  e  $\text{LDA}$  como bases e THF e DME como solventes, sendo que o melhor rendimento e o maior excesso enantiomérico foram obtidos quando se usa  $\text{KHMDs}/\text{ZnI}_2$  em DME.

### 1.14 Adição de arilboroxinas

Recentemente, foi estudada a adição de arilboroxinas a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas<sup>[23]</sup> na presença de catalisadores de ródio. No Esquema 1.21 é apresentado um exemplo deste tipo de adição.

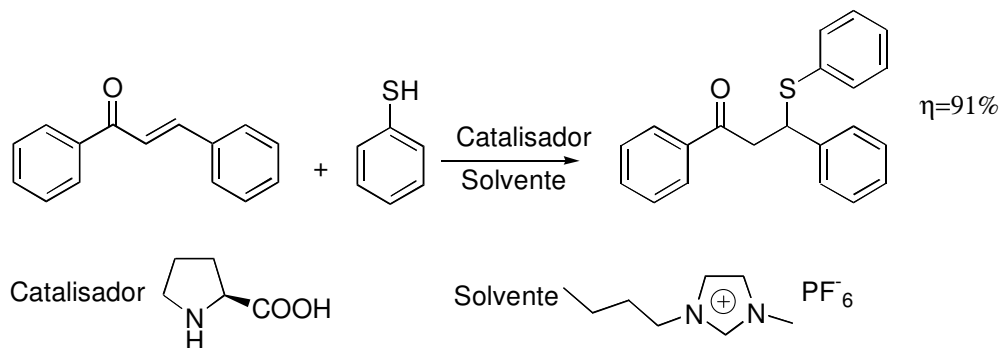


Esquema 1.21-Exemplo de adição de arilboroxinas.

Os produtos de adição conjugada foram obtidos com elevados rendimentos e com excessos enantioméricos igualmente elevados, sempre superiores a 94% para o produto com a configuração  $\text{S}$ .<sup>[23]</sup>

### 1.15 Adição de tióis

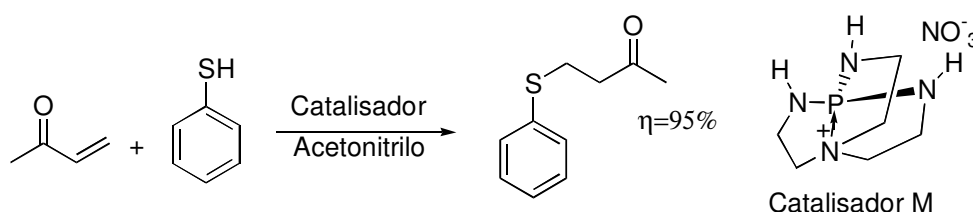
Os tióis podem ser usados como nucleófilos na adição a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados. Mečiarová<sup>[24]</sup> e colaboradores, estudaram a adição de tióis a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas, usando líquidos iônicos como solvente e aminas quirais como catalisadores (Esquema 1.22).



Esquema 1.22- Exemplo de adição de tióis em líquidos iônicos.

Os autores conseguiram isolar os produtos de adição conjugada com bons rendimentos, no entanto, os produtos apresentavam uma baixo excesso enantiomérico. Este comportamento é, segundo os autores, devido ao baixo carácter básico dos catalisadores orgânicos neste tipo de solventes.

Fetterly e colaboradores,<sup>[25]</sup> estudaram a adição de diferentes tióis a diferentes compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados catalisadas por compostos do tipo M (Esquema 1.23).

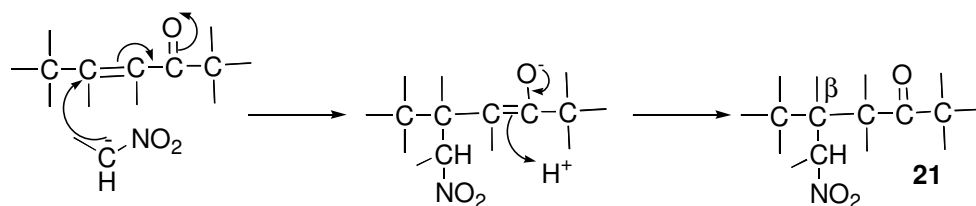


Esquema 1.23- Exemplo de uma reacção de adição de tióis catalisadas por compostos do tipo M.

Os autores, obtiveram os produtos da adição conjugada com bons rendimentos, em reacções de catálise homogénea (Esquema 1.23). No entanto, os autores também realizaram um estudo usando catálise heterogénea, usando para tal o catalisador suportado numa de resina de Merrifield, tendo por deste modo aumentado o rendimento da reacção de adição.<sup>[25]</sup>

## 2 ADIÇÃO DE NITROALCANOS A COMPOSTOS CARBONÍLICOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS

O grupo nitro é um grupo útil em síntese orgânica já que ele pode ser transformado facilmente noutros grupos. A adição de nitroalcanos a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados é um método de formação de ligações carbono-carbono muito importante. Esta adição conduz preferencialmente à formação de produtos resultantes da reacção de adição conjugada (Esquema 1.24).



Esquema 1.24- Mecanismo de adição de nitroalcanos a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Nestas reacções há a criação de um novo centro estereogénico [carbono  $\beta$  do composto (**21**)], consequentemente há a formação de enantiómeros. Muitos dos estudos efectuados, para além das condições reaccionais, tentam encontrar o catalisador ideal para realizar a reacção com um elevado excesso enantiomérico.

A preferência pela reacção de adição conjugada pode ser aumentada com o uso de solventes com elevada polaridade, tais como, DMSO, metanol e água.<sup>[26],[27]</sup> Também é possível aumentar a regiosselectividade desta adição com a utilização da base adequada para a formar o carbanião no nitroalcano. Como por exemplo temos trialquilaminas ou trifenilfosfinas;<sup>[28],[29]</sup> outros sistemas que também podem ser usados, são sais de flúor,<sup>[30]</sup> hidróxidos de amónio,<sup>[31]</sup> hidróxidos de metais alcalinos e alcóxidos.<sup>[26],[32],[33]</sup>

Quando os substratos são pouco electrófilos é necessário usar uma base mais forte, tal como a DBU e a TMG.<sup>[34]-[36]</sup>

Para além das condições homogéneas anteriormente referidas podem ser usadas condições heterogéneas, na maioria dos casos a adição de nitroalcanos é efectuada na presença de alumina, sendo usadas a Amberlyst A-21 e a resina macrorreticular de exclusão de iões. No final da reacção todas podem ser separadas da solução por filtração.<sup>[26],[37]</sup>

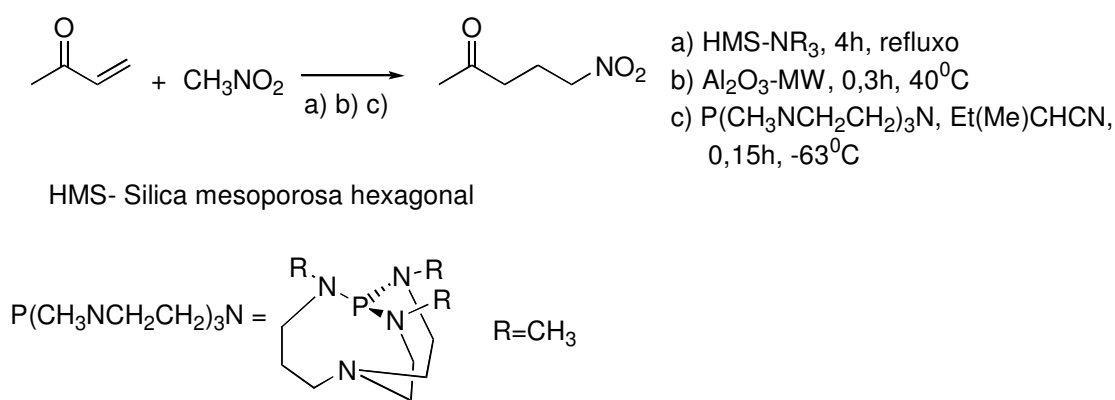
## 2.1 Adição regiosselectiva nitrometano a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

Durante a década passada, foram investigados muitos sistemas de catálise básica para realizar eficientemente a adição conjugada de nitroalcanos a sistemas  $\alpha,\beta$ -insaturados;



uns assentavam apenas em algumas modificações nas bases já existentes, enquanto outros introduziram novos sistemas de adição.<sup>[26]</sup>

Vários autores<sup>[38]-[40]</sup> estudaram a adição de nitrometano à 3-butenona obtendo a 5-nitropentano-2-ona, em diferentes condições (Esquema 1.25) e apresentando bons rendimentos (Tabela 1.1). Todas as condições de reacção referidas conduzem a bons rendimentos, no entanto aquela que apresenta melhor rendimento é quando se utiliza a catálise heterogénea.



Esquema 1.25- Adição de nitrometano à 3-butenona.

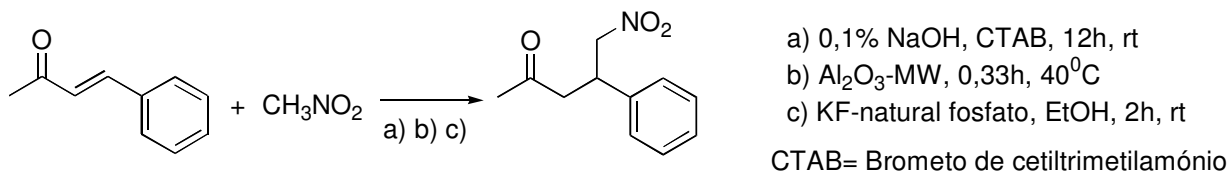
Tabela 1.1- Rendimentos obtidos na adição de nitrometano à 3-butenona.

Condições	$\eta(\%)$
a)	80 <sup>[38]</sup>
b)	75 <sup>[39]</sup>
c)	78 <sup>[40]</sup>

Utilizando condições semelhantes às condições c) (Esquema 1.25), os autores deste estudo<sup>[40]</sup> estudaram a adição nitrometano à 4-metil-3-penteno-2-ona e obtiveram a 4-metil-3-nitropenteno-2-ona com um rendimento excelente (99%).

Certos estudos<sup>[39],[41],[42]</sup> baseiam-se na adição de nitrometano, usando diferentes condições, à 4-fenil-3-buten-2-ona, obtendo-se assim o produto de adição conjugada, (Esquema 1.26) em bons rendimentos (Tabela 1.2). Todas as condições de reacção

referidas conduzem a bons rendimentos, no entanto, quando se usa as condições a) o rendimento é menor (Esquema 1.26).

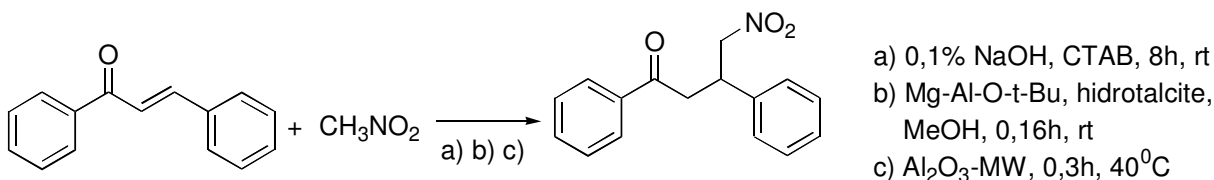


Esquema 1.26- Adição de nitrometano à 4-fenil-3-buten-2-ona.

Tabela 1.2- Rendimentos obtidos na adição de nitrometano à 4-fenil-3-buten-2-ona.

Condições	$\eta$ (%)
a)	62 <sup>[41]</sup>
b)	75 <sup>[39]</sup>
c)	98 <sup>[42]</sup>

Quando se adiciona nitrometano à calcona, em diferentes condições de reacção, forma-se o produto nitrado resultante da adição conjugada (Esquema 1.27). Estes compostos são obtidos com rendimentos variáveis consoante as condições experimentais (Tabela 1.3). Das condições de reacção referidas as que originam melhores rendimentos são as condições b) e c), (Esquema 1.27), sendo que quando se usa uma base mais forte (condição b) o rendimento aumenta.



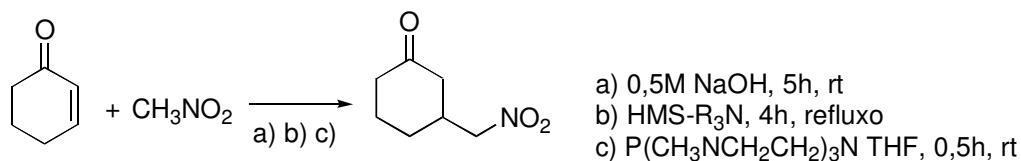
CTAB= Brometo de cetiltrimetilamónio

Esquema 1.27- Adição de nitrometano à calcona.

Tabela 1.3- Rendimentos obtidos na adição de nitrometano à calcona.

Condições	$\eta(\%)$
a)	62 <sup>[41]</sup>
b)	93 <sup>[43]</sup>
c)	90 <sup>[39]</sup>

Existem, também estudos referentes à adição de nitrometano à 2-ciclo-hexenona usando condições de reacção muito semelhantes às usadas nos ensaios anteriores. Assim, no Esquema 1.28 podem observar-se alguns dos ensaios realizados e na Tabela 1.4 podem observar-se os rendimentos obtido. Das condições de reacção referidas as que originam melhores rendimentos são as condições b) e c), (Esquema 1.28), sendo que quando se usa uma base mais forte (condição b) o rendimento aumenta.



HMS- Silica mesoporosa hexagonal

Esquema 1.28- Adição de nitrometano à 2-ciclo-hexenona.

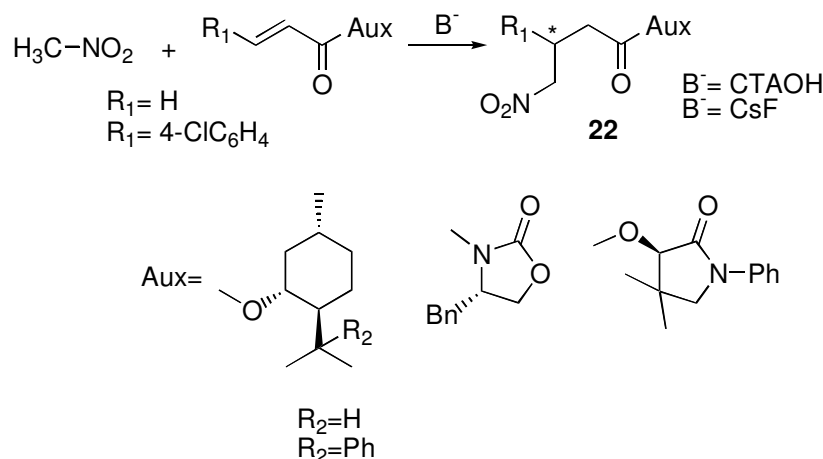
Tabela 1.4- Rendimentos obtidos na adição de nitrometano à 2-ciclo-hexenona.

Condições	$\eta(\%)$
a)	65 <sup>[44]</sup>
b)	90 <sup>[38]</sup>
c)	89 <sup>[40]</sup>

## 2.2 Adição estereosselectiva de nitrometano a cetonas $\alpha,\beta$ -insaturadas

Os estudos efectuados sobre adições estereosselectivas de nitrometano a a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas são essencialmente concentrados na escolha de catalisadores. Estes estudos podem ser divididos em dois tipos, os que utilizam catalisadores quirais e os que utilizam auxiliares quirais, embora estes últimos não sejam muito eficazes.<sup>[26]</sup>

Ballini e colaboradores<sup>[45]</sup>, Camps e colaboradores<sup>[46]</sup>, estudaram a adição de nitrometano a diferentes cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ligadas a diferentes auxiliares quirais, mesmo assim obtiveram baixa selectividade, a relação dos isómeros *R:S* é 1:1,5. (Esquema 1.29).



Esquema 1.29- Exemplo de adição de nitrometano a cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas ligadas a um auxiliar quiral.

Mais tarde Crosby e colaboradores,<sup>[47]</sup> realizaram um estudo de adição de nitrometano à cetona **24**, mas tendo como auxiliar quiral o composto **23** e como base a DBU (Figura 1.5). Nestas condições os autores aumentaram a selectividade (1:3), para o isómero *3S* do composto (**22**).

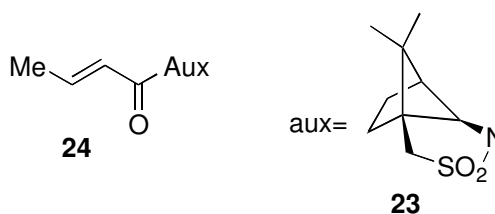
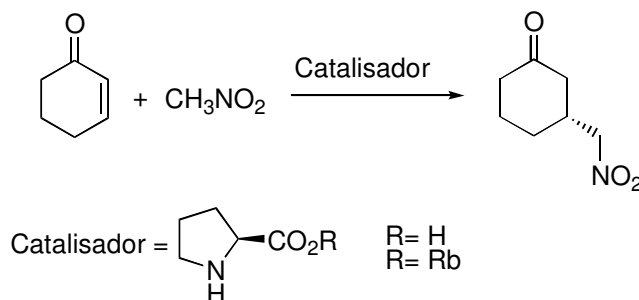


Figura 1.5- Cetona **24** e auxiliar quiral **23** usados por Crosby e colaboradores.<sup>[47]</sup>

Os estudos onde são usados catalisadores quirais apresentam maior taxa de sucesso.

Assim, Botteghi e colaboradores,<sup>[48]</sup> realizaram a adição de nitrometano à calcona, usando como catalisadores complexos de Ni(II) com derivados de prolina, no entanto não obtiveram bons rendimentos na síntese e o excesso enantiomérico nunca excedeu os 61%.<sup>[48]</sup> Mais tarde, outros autores,<sup>[49],[50]</sup> usaram a prolina e o seu sal derivado de rubídio para efectuarem a adição de nitrometano à 2-ciclo-hexenona (Esquema 1.30), tendo obtido só o produto de adição conjugada com a configuração *R*, embora com baixo rendimento (45%).



Esquema 1.30- Exemplo da adição de nitrometano à 2-ciclo-hexenona usando como catalisadores a prolina e o seu sal de rubídio.

A mesma reacção de adição foi efectuada na presença da imidazolina **25** (Figura 1.6). Nestas condições foi obtido o produto de adição conjugada com um elevado excesso enantiomérico (73%) para o enantiómero com configuração *S*, no entanto o rendimento da reacção foi moderado (52%).<sup>[51]</sup>

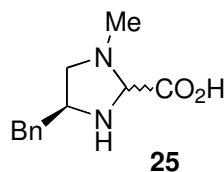


Figura 1.6- Imidazolina.

Outro catalisador que pode ser usado na adição estereosseletiva de nitrometano a  $\alpha,\beta$ -insaturadas é a cinchonina (Figura 1.7), que é usada na forma de sal de amônio.

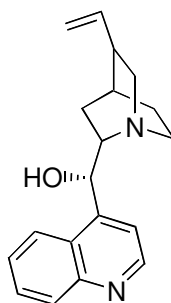
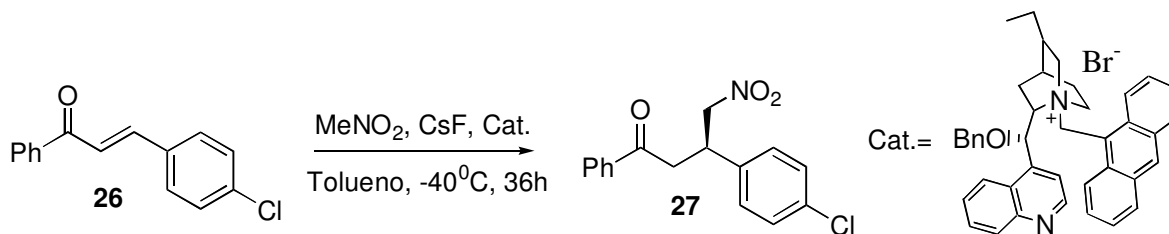


Figura 1.7- Cinchonina.

Um exemplo da utilização deste catalisador é o trabalho de Corey e colaboradores,<sup>[52]</sup> que consiste na adição de nitrometano à 4-clorocalcona **26** (Esquema 1.31) tendo-se obtido o produto **27** com um rendimento de 89% e com um excesso enantiomérico de 70%, que após cristalização aumentou para 95%.



Esquema 1.31- Exemplo da adição de nitrometano à 4-clorocalcona usando como catalisador um sal de amônio derivado da cinchonina.

Os complexos heterobimetálicos de lantânio, como por exemplo o (*R*)-LaK<sub>3</sub>trisbinaftóxido conhecido como (*R*)-LPB (Figura 1.8), também podem ser usados na

adição conjugada diastereoessselectiva de nitroalcanos a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

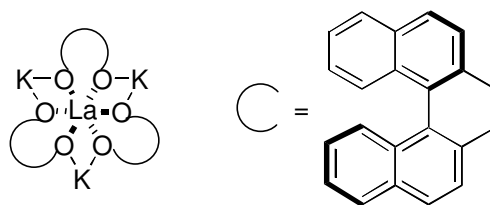
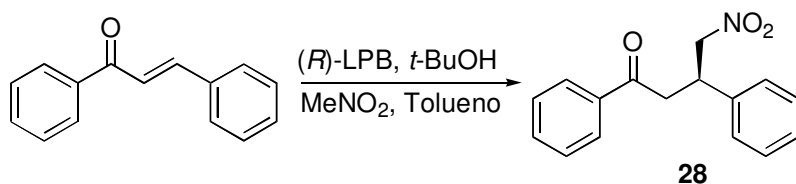


Figura 1.8- (*R*)-LaK<sub>3</sub>trisbinaftóxido.

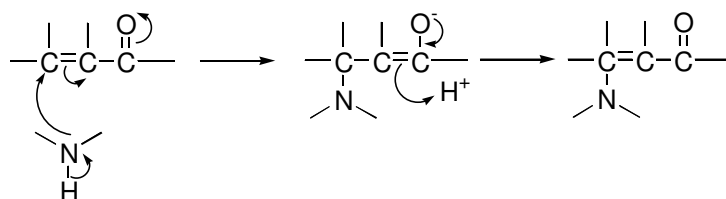
Funabashin e colaboradores,<sup>[53]</sup> adicionaram nitrometano à calcona na presença de (*R*)-LaK<sub>3</sub>trisbinaftóxido e obtiveram o produto da adição conjugada (**28**) com um rendimento de 59% e um excesso enantiomérico de 95% (Esquema 1.32).



Esquema 1.32- A adição de nitrometano à calcona na presença de (*R*)-LaK<sub>3</sub>trisbinaftóxido.

### 3 ADIÇÃO DE AMINAS A COMPOSTOS CARBONÍLICOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS

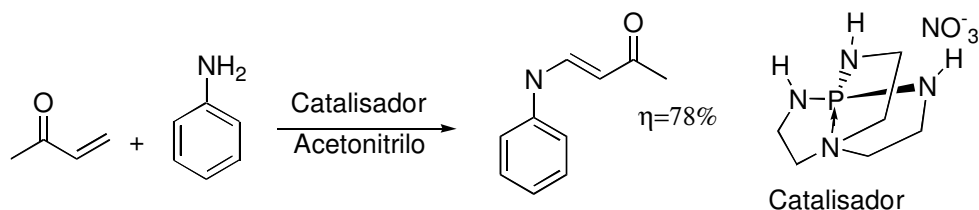
A adição de aminas a sistemas carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados conduz preferencialmente à formação de produtos resultantes da reacção de adição conjugada (Esquema 1.33)



Esquema 1.33- Mecanismo provável da adição de aminas a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados.

Um exemplo deste tipo de adição foi realizado por Fetterly e colaboradores,<sup>[25]</sup> os quais adicionaram diferentes aminas a diferentes compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados, este tipo de reacções foram catalisadas por composto do tipo M. Em primeiro lugar os autores usaram a catálise homogénea obtendo os produtos de adição conjugada, com rendimentos elevados (Esquema 1.34). No entanto os autores realizaram também a reacção recorrendo à catálise heterogénea, estando catalisador está suportado numa resina de resina de Merrifield, aumentaram assim o rendimento da reacção.<sup>[25]</sup>

Um exemplo particular da adição de aminas a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados é a formação de enaminonas.



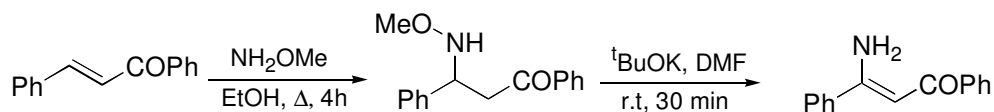
Esquema 1.34- Adição de anilina à 3-buten-2-ona usando catálise homogénea.

### 3.1 Síntese de enaminonas

As enaminonas são compostos que apresentam o sistema conjugado  $\text{N}=\text{C}=\text{C}=\text{C}=\text{O}$ .<sup>[54]</sup> Estes compostos são muito importantes em síntese orgânica, já que apresentam dois grupos funcionais sobre a ligação dupla. Estes compostos são considerados etileno dativos típicos devido ao efeito mesomérico dos substituintes carbonilo e amino sobre a ligação dupla, este efeito também pode ser denominado de "push-pull" de electrões.<sup>[54], [55]</sup>

Um exemplo da adição de aminas a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados dando origem a enaminonas foi realizado Seko e Tani,<sup>[55]</sup> que sintetizaram enaminonas a partir de calconas não funcionalizadas e metoxiamina (Esquema 1.35). Nesta reacção, dá-se inicialmente a adição ao carbono  $\beta$  da calcona seguida de eliminação de metanol catalizada por uma base (*t*-butóxido de potássio).

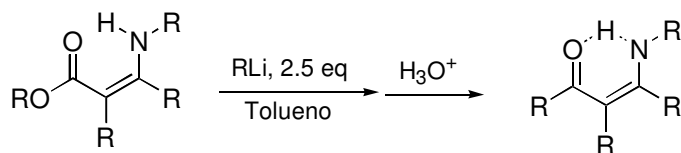




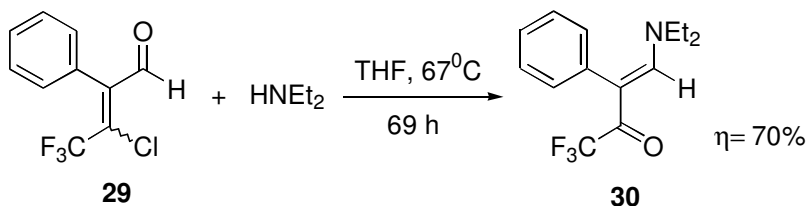
Esquema 1.35- Formação de enaminonas a partir da calconas.

Na literatura existem outros exemplos nos quais as enaminonas são sintetizadas de uma forma regiosselectiva, através da condensação directa, quer em condições homogêneas quer heterogêneas, das amins apropriadas com compostos  $\beta$ - carbonílicos simétricos. Outro método, é através da acilação de "lítio-aminas".<sup>[56]</sup>

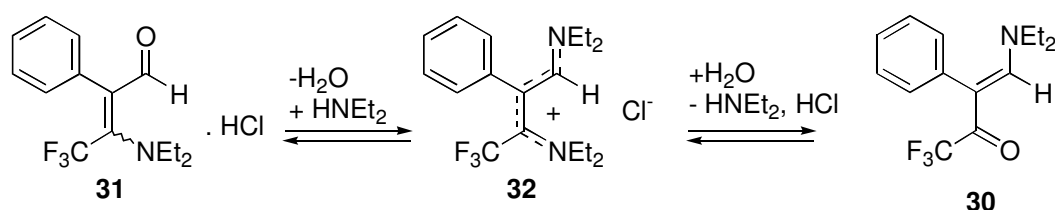
Cimarelli e colaboradores,<sup>[56]</sup> desenvolveram um método de síntese de enaminonas de uma forma regiosselectiva, fazendo reagir  $\beta$ -enaminoésteres com reagentes organolíticos<sup>[56]</sup> (Esquema 1.36). Por esta via foram sintetizadas diferentes compostos. Nalguns casos, com rendimentos muito bons (84%), no entanto, é necessário controlar muito bem a quantidade de reagente organolítico adicionado, sendo que um aumento excessivo da quantidade deste (mais de 2,5 equivalentes) conduz a uma diminuição do rendimento.<sup>[56]</sup>

Esquema 1.36- Formação de enaminonas a partir  $\beta$ -enaminoésteres.

Outra forma de obter enaminonas é a partir de aldeídos  $\alpha,\beta$ -insaturados e por reacção com amins. Bartnik e os seus colaboradores,<sup>[57]</sup> sintetizaram enaminonas por este método, adicionando amins secundárias a  $\beta$ -cloroacroleínas (**29**) (Esquema 1.37).

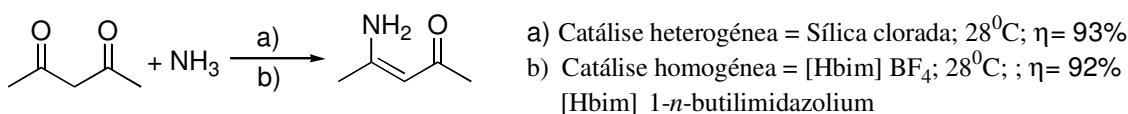
Esquema 1.37- Exemplo de síntese de enaminonas a partir de aldeídos  $\alpha$ ,  $\beta$ -insaturados.

Os autores,<sup>[57]</sup> estudaram a reacção anterior em pormenor, pois a enaminona (**30**) obtida não era a esperada. Estudaram a evolução da reacção ao longo do tempo, e verificaram que em primeiro lugar ocorria a formação da enaminona (**31**) resultante da reacção de adição e que a sua concentração no meio reaccional diminui ao longo do tempo de reacção (Esquema 1.38). Este comportamento é devido à maior reactividade das aminas secundárias em relação ao aldeído, formando-se assim o sal (**32**) e uma molécula de água, que após a adição desta origina a enaminona (**30**) (Esquema 1.38).



Esquema 1.38- Síntese de enaminonas a partir de enaminonas.

As enaminonas também podem ser preparadas a partir de dicetonas. Um dos estudos deste tipo de reacções foi apresentado por Gholap e seus colaboradores,<sup>[58]</sup> que muito recentemente sintetizaram enaminonas usando líquidos iónicos {por exemplo o [Hbim] BF<sub>4</sub>}] e catálise heterogénea usando um suporte de sílica clorada (Esquema 1.39).

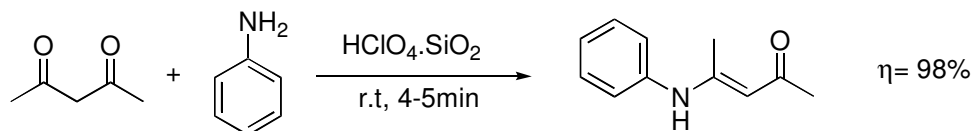


Esquema 1.39- Síntese de enaminonas a partir de dicetonas por catálise homogénea e heterogénea.

Comparando os rendimentos obtidos na síntese de enaminonas apresentado no Esquema 1.39 pode-se concluir que tanto a catálise homogénea como a heterogénea conduzem à formação eficiente das enaminonas pretendidas.

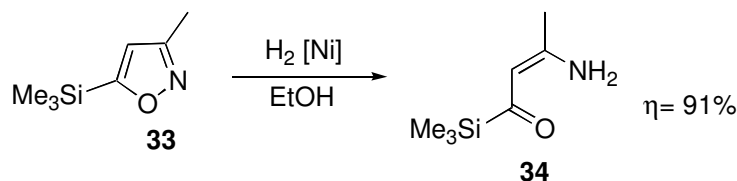
Outros autores,<sup>[59]</sup> também estudaram a formação de enaminonas a partir de dicetonas por catálise heterogénea sem solvente, usando como suporte a sílica perclórica

ácida ( $\text{HClO}_4 \cdot \text{SiO}_2$ ). Estes produtos foram obtidos com bons rendimentos (90-94%) (Esquema 1.40).



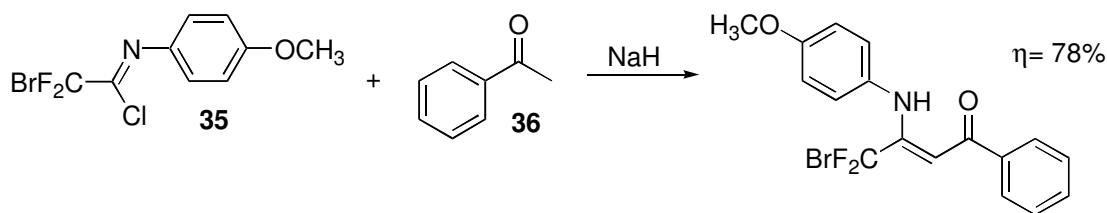
Esquema 1.40- Exemplo de síntese de enaminonas usando catálise heterogênea.

As enaminonas acíclicas podem ser sintetizadas por hidrogenação catalítica de metil-isoxazóis. Este tipo de reacção foi estudada por Calle e colaboradores,<sup>[60]</sup> que usaram 5-trimetilsilil-isoxazóis (**33**) (entre outros) como materiais de partida para a síntese de enaminonas (**34**), os compostos são obtidos com bons rendimentos (91-98%)(Esquema 1.41).



Esquema 1.41- Exemplo de síntese de enaminonas a partir de 5-trimetilsiliisoxazóis.

Outro método de síntese de enaminonas resulta da adição de cloretos de bromodifluoracetimidoílo (**35**) a metilcetonas (**36**). Uma síntese deste tipo foi estudada por Wu e seus colaboradores (Esquema 1.42).<sup>[61]</sup>



Esquema 1.42- Exemplo de síntese de enaminonas a partir de metilcetonas.

## 4 COMPOSTOS CARBÔNÍCOS $\alpha,\beta$ -INSATURADOS E AFINS UTILIZADOS NESTE TRABALHO

### 4.1 (*E,E*)-Cinamilidenoacetofenonas

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (Figura 1.9) são cetonas  $\alpha,\beta$ -insaturadas já há muito conhecidas. A primeira síntese patenteada data de 1895, onde os autores<sup>[62]</sup> sintetizaram a 1,5-difenil-2,4-pentadieno-1-ona pela primeira vez.<sup>[62],[63]</sup>

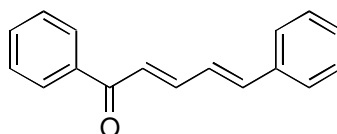
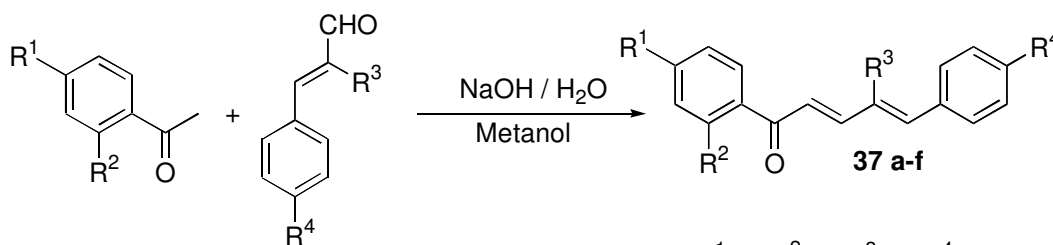


Figura 1.9- Exemplo de uma 1,5-difenil-2,4-pentadieno-1-ona.

#### 4.1.1 Método de síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

No presente trabalho, foram sintetizadas diversas (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (Esquema 1.43) através da condensação aldólica em meio básico de acetofenonas e cinamaldeídos, ambos substituídos adequadamente.<sup>[64]-[66]</sup>



\* Neste caso a condensação foi realizada em THF e usando NaH como base

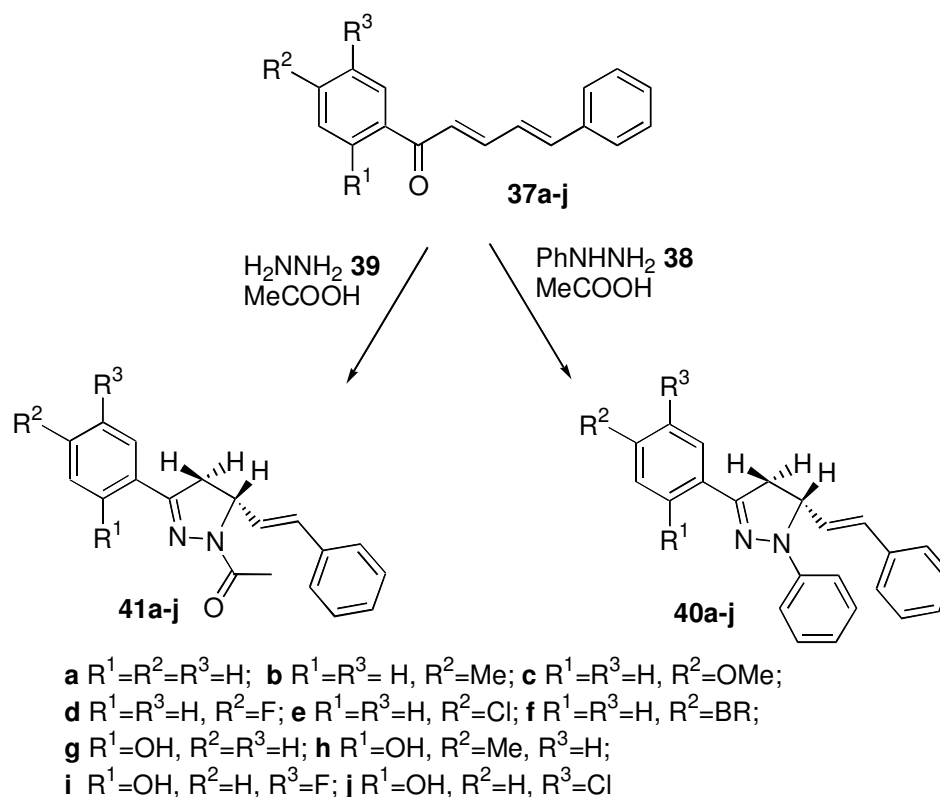
	R <sup>1</sup>	R <sup>2</sup>	R <sup>3</sup>	R <sup>4</sup>
<b>a</b>	H	H	H	H
<b>b</b>	H	H	CH <sub>3</sub>	H
<b>c</b>	H	H	H	OCH <sub>3</sub>
<b>d</b>	H	H	H	NO <sub>2</sub> *
<b>e</b>	CH <sub>3</sub>	H	H	H
<b>f</b>	H	OH	H	H

Esquema 1.43- Síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas utilizadas neste trabalho.

#### 4.1.2 Reacção de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com diazometano e hidrazina

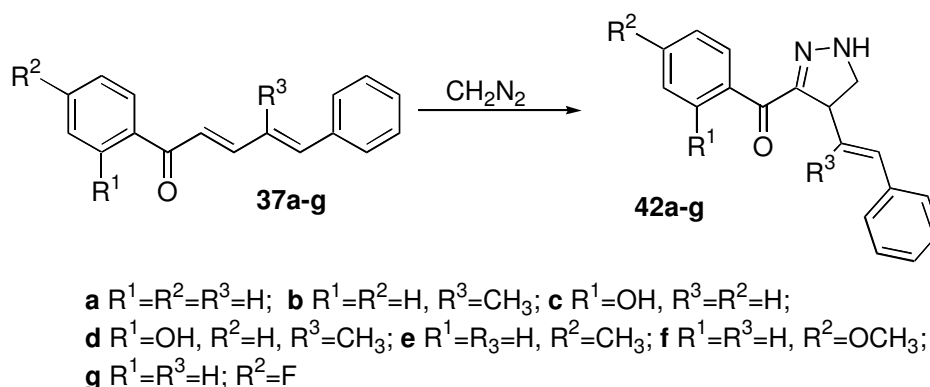
Existem estudos da reactividade de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas com hidrazinas<sup>[67]</sup> e com diazometano.<sup>[64]</sup>

Silva e colaboradores,<sup>[67]</sup> realizaram um estudo da adição de fenil-hidrazina (**38**) e hidrazina (**39**) a diferentes (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-j**), obtendo as 3-aril-1-fenil-5-estiril-2-pirazolinas (**40a-j**) (52-68%) e as 1-acetil-3-aril-5-estiril-2-pirazolinas (**41a-j**) (41-63%) respectivamente (Esquema 1.44).



Esquema 1.44- Síntese de 3-aril-1-fenil-5-estiril-2-pirazolinas e de 1-acetil-3-aril-5-estiril-2-pirazolinas.

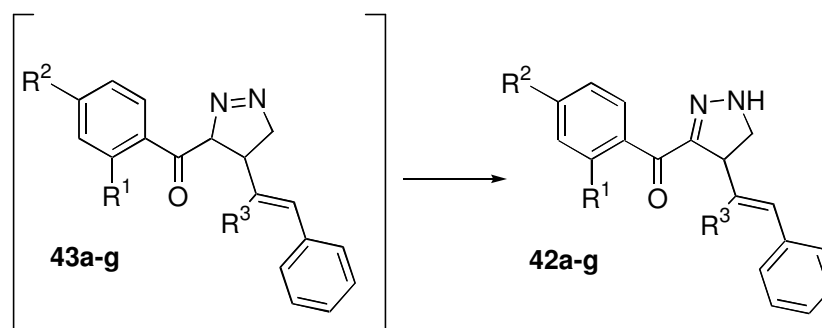
Pinto e colaboradores,<sup>[64]</sup> realizaram um estudo da adição de diazometano a diferentes (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-g**), obtendo assim as respectivas 3-benzoil-4-estiril-2-pirazolinas (**42 a-g**) à temperatura ambiente ou a frio numa mistura de (1:1) de diclorometano e éter etílico com rendimentos satisfatórios (Esquema 1.45).



Esquema 1.45- Síntese de 3-benzoil-4-estiril-2-pirazolinas.

Os resultados obtidos, indicam que, em primeiro lugar se verifica a reacção de ciclo adição 1,3-dipolar com a formação de 1-pirazolinas (**43a-g**) que isomerizam nas respectivas 3-benzoil-4-estiril-2-pirazolinas (**42a-g**) (Esquema 1.46).

Nas reacções anteriores não foram detectados produtos de adição à outra ligação dupla carbono carbono ( $C\gamma=C\delta$ ), sendo assim a reacção regioselectiva.



Esquema 1.46- Isomerização de 1-pirazolinas.

## 4.2 (E)-2-Estirilcromonas

Na década de 80, foram isoladas na costa nordeste de Porto Rico, pequenas quantidades de extractos da alga da família das criptófitas, *Chysophaeum taylori*; a partir desses extractos, identificaram-se as únicas 2-estirilcromonas naturais conhecidas até aos nossos dias (Figura 1.10).<sup>[68]-[70]</sup> Apesar de só serem conhecidos dois compostos naturais

desta família, são bons representantes da mesma, uma vez que uma destas 2-estirilcromonas (R= H), revelou, *in vivo*, actividade citotóxica potente contra as células leucémicas humanas.<sup>[70]</sup>

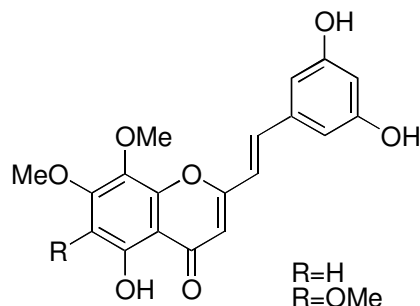


Figura 1.10- Estruturas das 2-estirilcromonas naturais.

Antes mesmo de se terem isolado as 2-estirilcromonas naturais, já decorriam estudos com alguns derivados sintéticos, que revelaram índices significativos de actividade antialérgica,<sup>[71]</sup> enquanto outros derivados sintéticos revelaram ainda uma potente actividade antitumoral.<sup>[72],[73]</sup> Alguns estudos demonstraram também que certas 2-estirilcromonas apresentam actividade antiviral,<sup>[72]</sup> antioxidante,<sup>[73]-[75]</sup> de inibição alguns tipos de enzimas,<sup>[76]</sup> podem ser hepatoprotectores<sup>[77]</sup> e podem actuar ao nível da bioenergética mitocondrial do fígado de ratos.<sup>[78]</sup>

#### 4.2.1 Métodos de síntese de (*E*)-2-estirilcromonas

No presente trabalho, foram sintetizadas diferentes (*E*)-2-estirilcromonas (Figura 1.11), de acordo com diferentes métodos descritos na literatura.<sup>[65], [68], [79], [80]</sup>

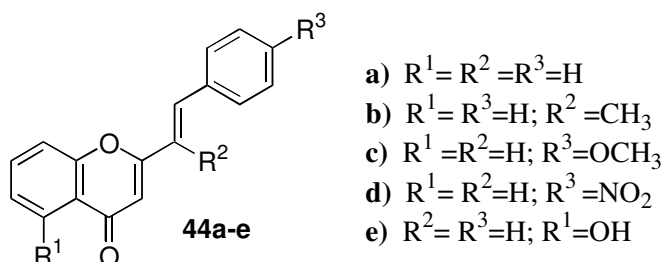
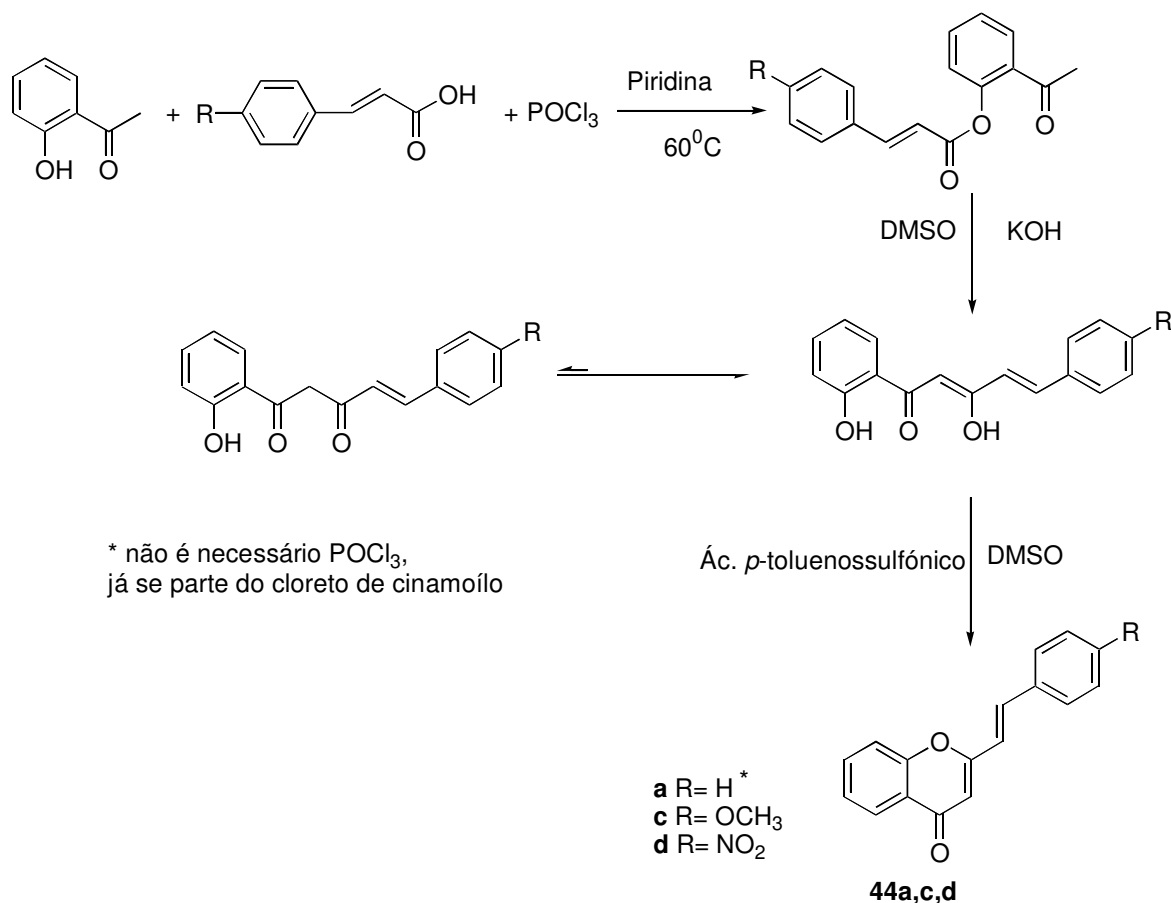


Figura 1.11- Estruturas das (*E*)-2-estirilcromonas sintetizadas neste trabalho.

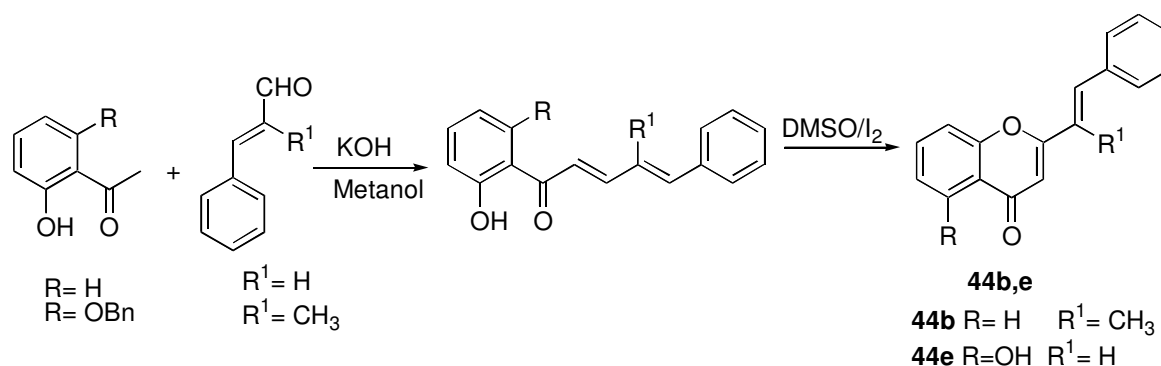
As (*E*)-2-estirilcromonas (**44a,c,d**) foram sintetizadas pelo método de Baker Venkataraman (Esquema 1.47). Este método consiste na reacção de 2'-hidroxiacetofenonas com ácidos cinâmicos ou cloretos de cinamoílo, ambos adequadamente substituídos, em meio levemente básico, formando-se assim os esteres correspondentes que por transposição, em meio fortemente básico, dão origem às dicetonas que por ciclização com DMSO e ácido *para*-tolueno sulfónico originam as respectivas (*E*)-2-estirilcromonas.<sup>[65],[68],[79],[80]</sup>



Esquema 1.47- Síntese de 2-estirilcromonas pelo método de Baker Venkataraman.

As 2-estirilcromonas (**44b,e**) (Esquema 1.48) foram sintetizadas pelo método de condensação aldólica/oxidação, que consiste na reacção entre 2'-hidroxiacetofenonas e cinaldeídos, ambos adequadamente substituídos, em meio básico, dando origem às 2'-hidroxicinamilidenoacetofenonas, que por ciclização oxidativa em DMSO/  $\text{I}_2$  originam as 2-estirilcromonas pretendidas.<sup>[64],[65],[81]</sup>

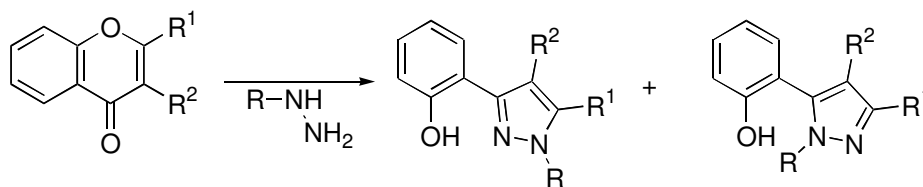




Esquema 1.48- Síntese de (*E*)-2-estirilcromonas pelo método de condensação aldólica/ciclização oxidativa.

#### 4.2.2 Reacção de (*E*)-2-estirilcromonas com diazometano e hidrazina

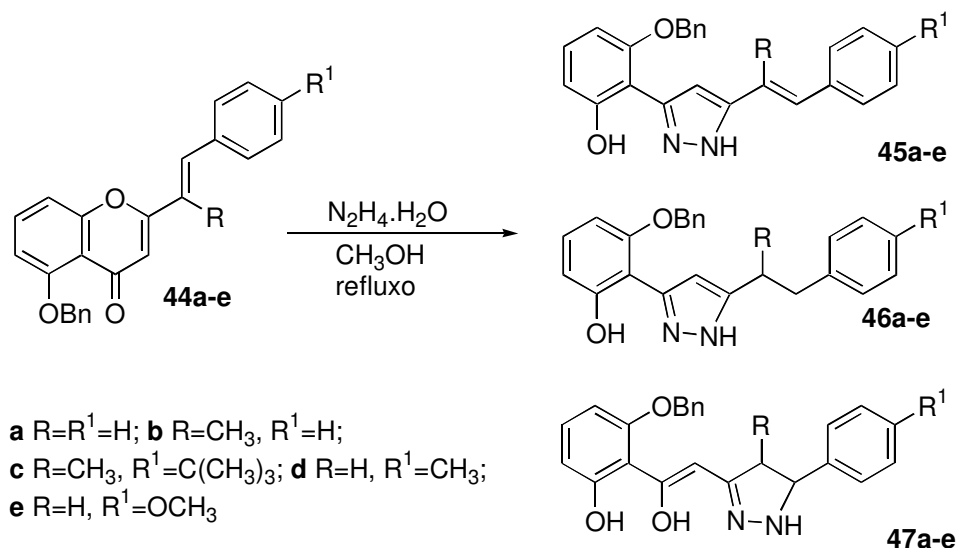
As reacções da 2-metilcromona e da cromona simples com hidrato de hidrazina foram estudadas por Koenigs e Freud<sup>[82]</sup> e por Baker, Harbone e Ollis<sup>[83]</sup>, respectivamente. Ambos os grupos de investigadores concluíram que a reacção origina derivados de pirazóis e não a hidrazona como se admitia anteriormente.<sup>[84]</sup> As cromonas reagem com hidrazinas dando origem a 3(5)-(2-hidroxifenil)pirazóis. No caso das hidrazinas substituídas a reacção conduz à obtenção de uma mistura de dois isómeros (Esquema 1.49).<sup>[84]-[87]</sup>



Esquema 1.49- Síntese de pirazóis a partir da reacção de cromonas com derivados de hidrazina.

A reacção pode decorrer á temperatura ambiente em etanol usando um excesso de hidrazina ou em meio ácido. Neste caso, o material de partida é dissolvido numa mistura etanol-água à qual é adicionado ácido clorídrico.<sup>[86]</sup> A velocidade de formação dos pirazóis na reacção de cromonas com hidrazinas está essencialmente dependente das propriedades electrónicas dos substituintes das cromonas de partida. De um modo geral, quanto mais acentuado for o carácter sacador de electrões dos grupos substituintes mais rápida é a reacção.<sup>[85]</sup>

3-(2-Benziloxifenil)-5-estirilpirazóis (**45 a-e**) foram obtidos por da reacção de (*E*)-2-estirilcromonas apropriadas (**44 a-e**), com um excesso de hidrato de hidrazina em metanol a refluxo (Esquema 1.50). Nestas condições obtêm-se os estirilpirazóis (**45 a-e**) em rendimentos que se situam entre os 41% e 70%, em virtude da formação de 3-(2-benziloxi-6-hidroxifenil)-5-(2-feniletil)pirazóis (**46 a-e**) e de 5-aryl-3-(2-benziloxi-β,6-di-hidroxiestiril)-2-pirazolinas (**47 a-e**) como produtos secundários.<sup>[85]</sup>

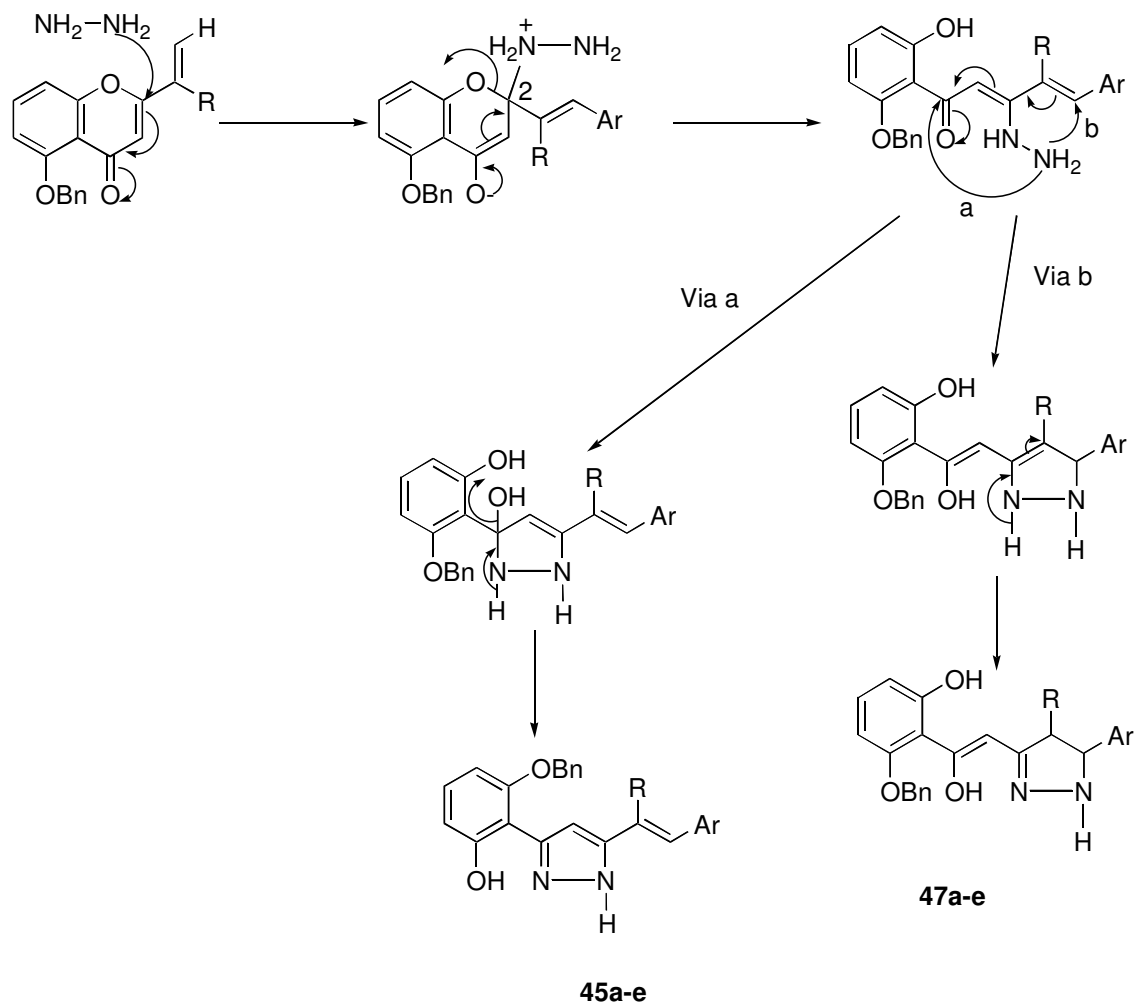


Esquema 1.50– Reacção de (*E*)-2-estirilcromonas com hidrato de hidrazina.

A formação dos 3-(2-benziloxi-6-hidroxifenil)-5-(2-feniletil)pirazóis (**46 a-c**) pode ser devida à redução dos pirazóis (**45 a-c**), com o diazeno N<sub>2</sub>H<sub>2</sub>, resultante da oxidação da hidrazina. Note-se que no caso da 2-α-metilestirilcromona (**44 b**), a formação deste tipo de compostos não ocorreu, dado que, é mais difícil de ocorrer a redução da ligação dupla. Este

facto está de acordo com o pressuposto de que a reactividade desta ligação dupla diminui á medida que o grau de substituição aumenta.<sup>[84], [88]</sup>

A formação de 5-aryl-3-(2-benziloxi-β,6-di-hidroxiestiril)- 2-pirazolinas (**47 a-c**) pode ser explicada tendo presente o mecanismo de reacção de (*E*)-2-estirilcromonas (**44 a-c**) e a hidrazina (Esquema 1.51).



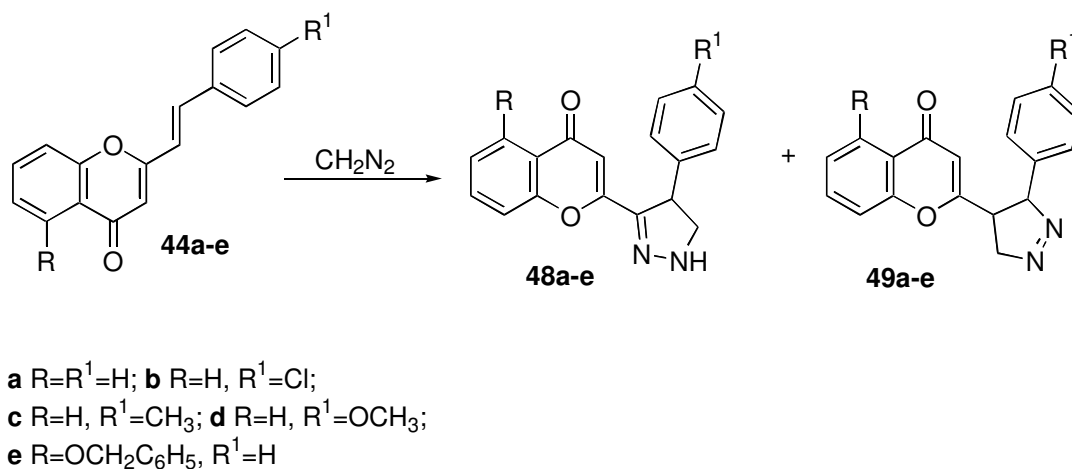
Esquema 1.51- Mecanismo de síntese de 3-(2-benziloxifenil)-5-estirilpirazóis (**45 a-e**) e de 5-aryl-3-(2-benziloxi-β,6-di-hidroxiestiril)- 2-pirazolinas (**47 a-e**).

Depois do ataque nucleofílico no carbono 2, com subsequente abertura do anel heterocíclico, podem ocorrer duas reacções intramoleculares diferentes:<sup>[85]</sup>

- reacção entre a hidrazina e o grupo carbonilo com formação do pirazol pretendido (**45 a-e**) (via a);

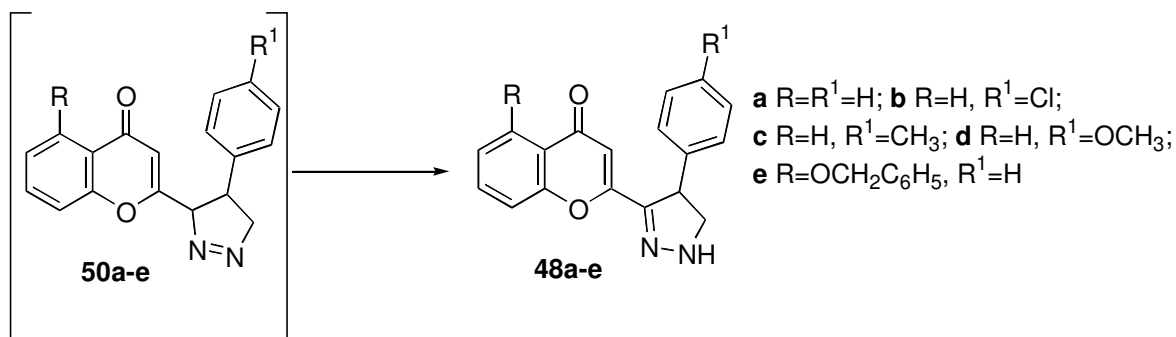
- adição conjugada da hidrazina a C- $\delta$  do sistema  $\alpha,\beta,\gamma,\delta$ -insaturado, com a formação do produto secundário (**47 a-e**) (via b).

Pinto e colaboradores,<sup>[79]</sup> estudaram a adição de diazometano a (*E*)-2-estirilcromonas (**44 a-e**) em éter etílico e clorofórmio, tendo obtido as respectivas 4-aryl-3-(2-cromonil)-2-pirazolinas (**48 a-e**), foram também isoladas as 3-aryl-4-(2-cromonil)-1-pirazolinas (**49 a-e**) em pequenas quantidades (Esquema 1.52).



Esquema 1.52- Síntese de 4-aryl-3-(2-cromonil)-2-pirazolinas (**48a-e**).

Tal como acontece no caso da formação de 3-benzoil-4-estiril-2-pirazolinas (**42a-g**),<sup>[64]</sup> neste caso, também se forma em primeiro lugar o produto de cicloadição 1,3-dipolar as 1-pirazolinas (**50**) que isomerizam em dão origem às 4-aryl-3-(2-cromonil)-2-pirazolinas (**48**) (Esquema 1.53).<sup>[79]</sup>

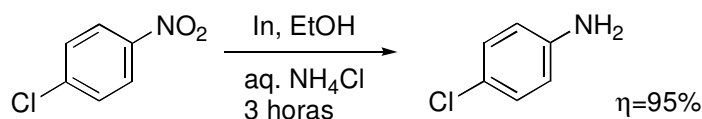


Esquema 1.53- Isomerização de 1-pirazolinas.

## 5 REDUÇÃO DE COMPOSTOS NITRADOS

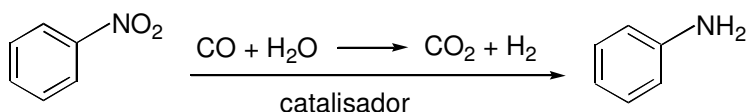
A maioria dos estudos realizados tem como base a redução do grupo nitro a amino, em compostos aromáticos. Quando se realiza este tipo de reacção é necessário ter muito cuidado na escolha dos grupos funcionais presentes no composto que se pretende reduzir, já que, na maioria dos casos, os métodos de redução de grupos nitro não são regioselectivos podendo reduzir também ligações duplas, grupos carbonilos, nitrilos, etc.<sup>[89]</sup> Um dos métodos mais amplamente usado é a redução com paládio em carvão activado e formato de amónio. Este método de redução é bastante versátil, selectivo, rápido e não tóxico.<sup>[90]</sup> Outro método também bastante usual é a redução com cloreto de estanho e ácido clorídrico, método este que permite a redução selectiva de grupos nitro a amina, e consiste em adicionar a uma solução de  $\text{SnCl}_2 \cdot \text{H}_2\text{O}$  em ácido clorídrico concentrado, uma suspensão do composto a reduzir em ácido acético. É um método descrito como sendo de fácil execução prática, e que permite obter os produtos desejados em bom rendimentos.<sup>[68],[91]</sup>

Recentemente, foram desenvolvidos estudos referentes à redução de grupos nitro não usando os métodos considerados clássicos.<sup>[90], [91]</sup> Assim, Pitts e colaboradores<sup>[89]</sup> reduziram grupos nitro de compostos aromáticos, na presença de Índio em pó numa solução etanólica de cloreto de amónio (Esquema 1.54). Os autores utilizaram diferentes compostos nitrados e concluíram que estes podem conter grupo passíveis de redução tais como, grupos carbonilo, nitrilos, ácidos, que não são reduzidos.



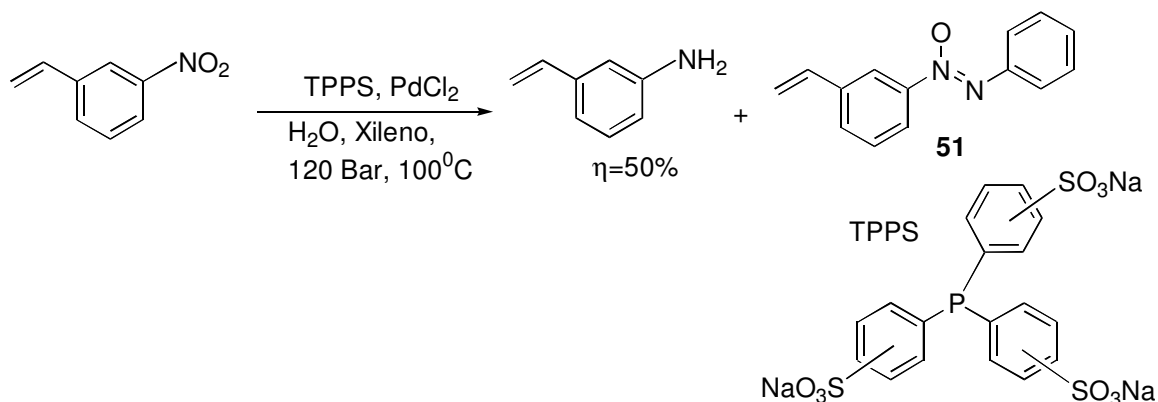
Esquema 1.54- Exemplo de reacções de redução de grupos nitro usando índio em pó.

Pode-se também reduzir eficientemente o grupo nitro a amino usando monóxido de carbono e água para a produção de hidrogénio "*in situ*" e diferentes catalisadores <sup>[92]</sup> (Esquema 1.55).



Esquema 1.55- Exemplo geral da redução de grupos nitro a amino usando monóxido de carbono e água.

Um dos estudos realizados neste âmbito foi efectuado por Herrmann e seus colaboradores (Esquema 1.56).<sup>[93]</sup>



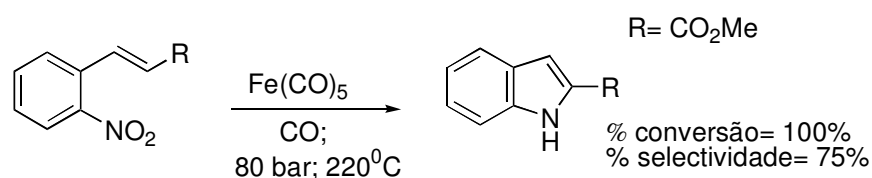
Esquema 1.56- Exemplo de uma reacção de redução de grupos nitro realizada por Herrmann e seus colaboradores.<sup>[93]</sup>

O produto (**51**) é considerado um produto secundário da reacção presente em todas as reacções. A baixas pressões e temperaturas este composto forma-se em maior quantidade, diminuindo assim o rendimento da reacção em relação à formação do composto aminado. Neste estudo os autores<sup>[93]</sup> utilizaram diferentes compostos nitrados e chegaram à conclusão que só grupo nitro é reduzido a amino mesmo que o composto a reduzir contenha outros grupos passíveis de redução, tais como, grupos carbonilo, alcenos, ciano, cloro.

Este tipo de reacção também foi estudada por outros autores que utilizaram catalisadores de ródio<sup>[94]</sup> e catalisadores de rutério,<sup>[95]</sup> nos quais obtiveram os produtos de

redução com bons rendimentos, e tal como acontecia anteriormente a reacção mostrou ser regiosselectiva não reduzindo outros grupos passíveis de redução presentes na molécula.

Usando as condições reaccionais anteriores pode-se sintetizar indóis a partir de compostos aromáticos nitrados, contendo na posição *orto* uma função alceno por reacção intramolecular, assim diversos autores dedicaram-se a este estudo.<sup>[96]-[98]</sup> Um destes estudos foi efectuado por Crotti e colaboradores (Esquema 1.57).<sup>[96]</sup>



Esquema 1.57- Exemplo de formação de indóis.

Por reacção intramolecular podem também sintetizar-se outros compostos, tais como, carbamatos<sup>[95]</sup>, *orto*-aminobifenilos<sup>[99]</sup> e ainda os 2-fenilbenzimidazóis<sup>[100]-[102]</sup> (Figura 1.12).

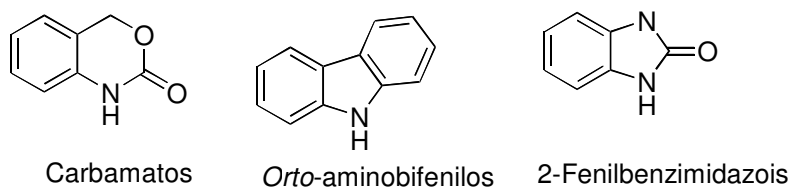


Figura 1.12- Exemplos de carbamatos, *orto*-aminobifenilos e 2-fenilbenzimidazóis.





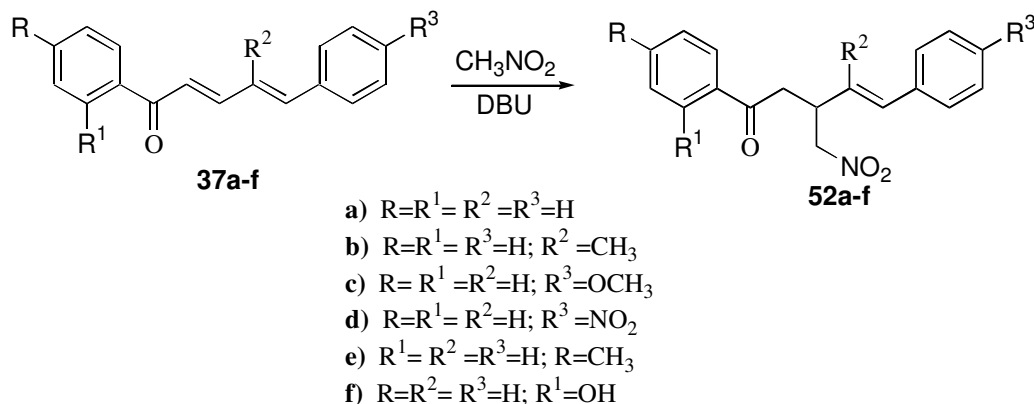
## **Capítulo 2**

**Síntese de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas**



## 1 ESTUDOS DA REACTIVIDADE DE (*E,E*)-CINAMILIDENOACETOFENONAS COM NITROMETANO

Um dos objectivos deste trabalho é a adição conjugada de nitrometano às (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37 a-f**), usando DBU como base (Esquema 2.1).



Esquema 2.1- Reacção das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-f**) com nitrometano.

Tendo como base os estudos existentes na literatura,<sup>[104]</sup> inicialmente foi adicionado 1 equivalente de nitrometano e 1 equivalente de DBU à (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona **37a** em acetonitrilo, no entanto, não se obteve o produto de adição conjugada esperado (**52a**), mas sim a (*E,E*)-3,5-diésteril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**) e a [(*E,E*)-(4,6-diésteril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil) fenil cetona (**53b**) (Figura 2.1).

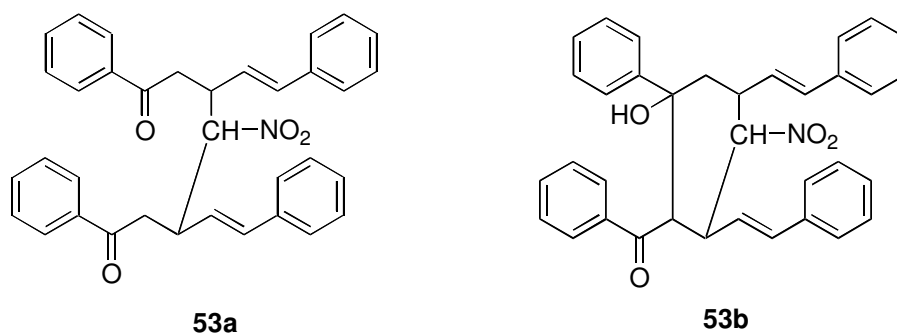
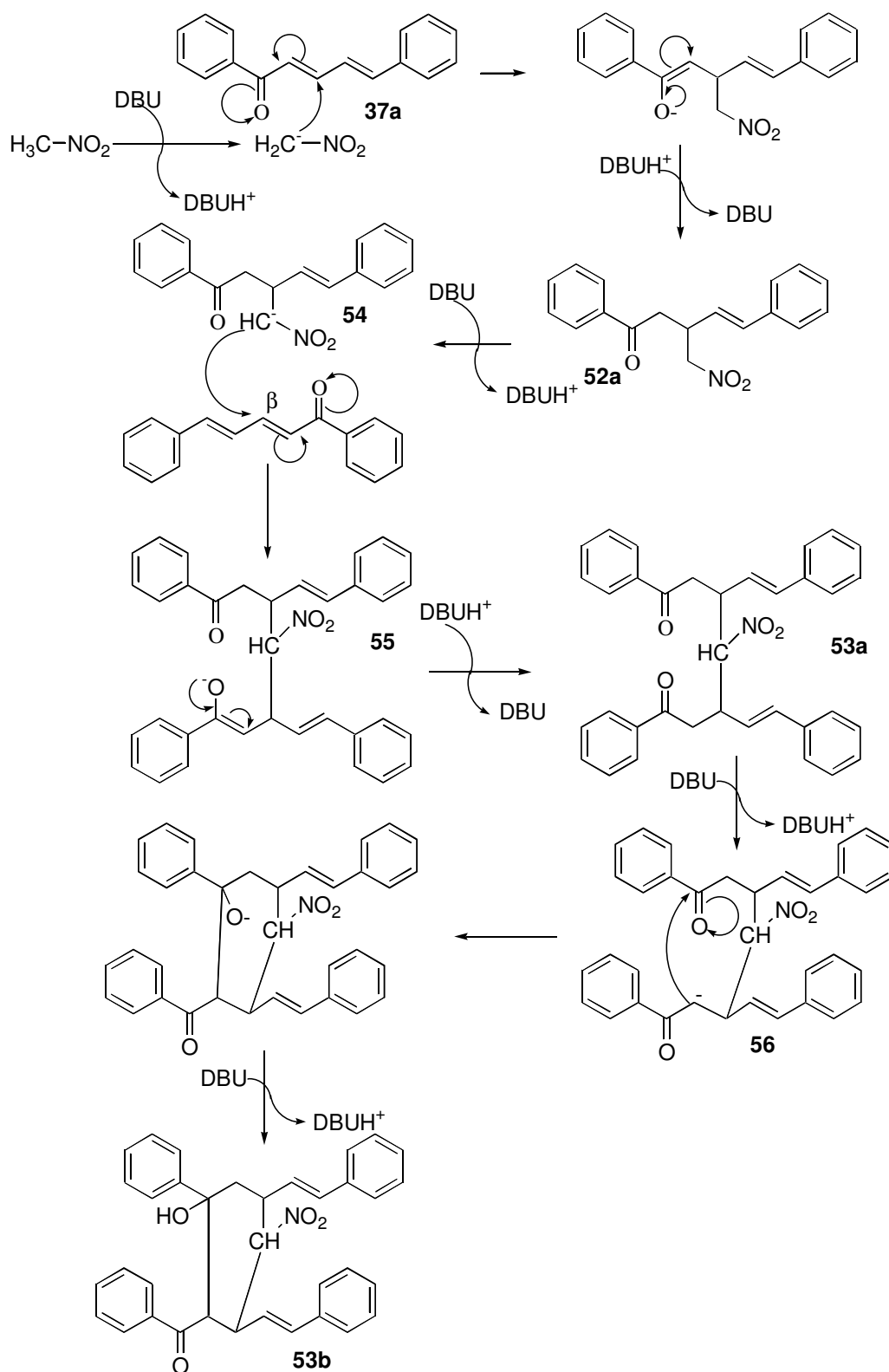


Figura 2.1-(*E,E*)-3,5-diésteril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**) e a [(*E,E*)-(4,6-diésteril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil) fenil cetona (**53b**).

O mecanismo de adição de nitrometano a compostos carbonílicos  $\alpha,\beta$ -insaturados inicia-se com a formação do carbanião no nitrometano, que tem protões acídicos devido ao efeito sacador do grupo nitro. O anião formado pode atacar o carbono  $\beta$  da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**), que é mais deficiente em electrões devido ao efeito sacador do carbonilo, originando o produto de adição conjugada a (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) (Esquema 2.2). A DBU pode captar novo protão no grupo 3-nitrometilo formando o anião (**54**) que pode atacar o carbono  $\beta$  de outra (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**) formando o enolato (**55**) que ao regenerar o grupo carbonilo e captar um protão origina a (*E,E*)-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**) (Esquema 2.2).

Os protões  $\alpha$  do composto **53a** são acídicos, em consequência do efeito sacador do grupo carbonilo, pelo que na presença DBU, pode formar-se o anião (**56**) que pode atacar o carbono carbonílico da outra unidade, formando assim, um anel de seis lados, que por captação de um protão origina a [(*E,E*)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil] fenil cetona (**53b**) (Esquema 2.2).

Apesar de ter sido um resultado inesperado, a obtenção dos compostos (**53a**) e (**53b**), pode ser explicada tendo em conta as condições reaccionais. No entanto, estes compostos foram obtidos com rendimentos muito baixos 3% e 7% respectivamente. Estes baixos rendimentos devem ser uma consequência da elevada degradação detectada, que possivelmente resulta da instabilidade dos produtos formados, esta degradação também pode ser devida ao tempo de reacção (2 horas).



Esquema 2.2- *(E,E)*-3,5-diésteril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**) e a [*(E,E)*-(4,6-diésteril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil)] fenil cetona (**53b**).

Tendo em conta estes resultados resolvemos aumentar a quantidade de nitrometano e de base, e controlar a evolução da reacção por TLC. Assim usaram-se 6 equivalentes de nitrometano e 6 equivalentes de DBU, em acetonitrilo. A mistura reaccional ficou sob agitação e à temperatura ambiente, tendo-se verificado que ao fim de 30 minutos a (*E, E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**) tinha sido consumida. Após purificação e análise verificou-se que foi obtida a (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) pretendida, com um rendimento de 76%. Apesar de se ter obtido um rendimento bom, foram ainda testadas outras condições reaccionais, como sejam a alteração do solvente. Usando-se piridina como solvente, a (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) pretendida, foi obtida com um rendimento inferior (20%) e detectou-se maior degradação. Experimentou-se ainda, alterar a base, usou-se a Si-TBD (Figura 2.2) como base mantendo o excesso de 6 equivalentes e acetonitrilo como solvente. No entanto verificou-se que não ocorreu reacção à temperatura ambiente, pelo que a mistura reaccional foi aquecida a 60°C, verificando-se que ao fim de 2 horas se tinha consumido a (*E, E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**) tendo-se formado a (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**), com um rendimento de 64%. Com este ensaio esperava-se aumentar o rendimento já que a base, por ser um sólido, é facilmente separada da reacção por filtração, mas tal não aconteceu, certamente devido ao aumento do tempo de reacção e da temperatura.

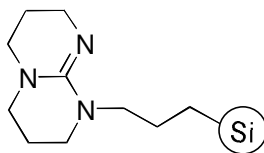


Figura 2.2- Estrutura de uma base de azoto suportada em sílica Si-TBD

A adição conjugada de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas origina a formação de um estereocentro, isto é, ocorre a formação de dois enantiómeros que não são separáveis por cromatografia TLC, assim recorreu-se à cromatografia por HPLC para os tentar separar. Aparentemente a coluna usada (Chiralcel OD) não é a ideal para efectuar a separação, os dois enantiómeros são detectados mas não conseguimos encontrar condições que possibilitassem a sua separação.

Após a análise dos resultados anteriormente descritos decidimos tentar aplicar as melhores condições na síntese de novos derivados.

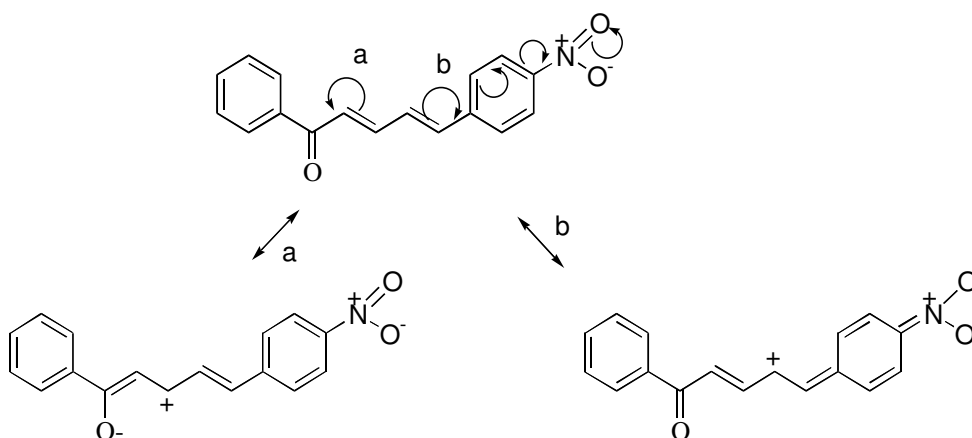
A escolha dos substituintes visam permitir uma avaliação da selectividade das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas em reacções de adição conjugada, usando nitrometano como nucleófilo. Os rendimentos obtidos na síntese das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52b-e**) estão descritos na tabela 2.1.

Tabela 2.1- Rendimentos obtidos para a síntese de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**).

 <b>52a-e</b> a) $R=R^1=R^2=R^3=H$ b) $R=R^1=R^3=H; R^2=CH_3$ c) $R=R^1=R^2=H; R^3=OCH_3$ d) $R=R^1=R^2=H; R^3=NO_2$ e) $R^1=R^2=R^3=H; R=CH_3$	Compostos	Rendimento (%)
	<b>52a</b>	76
	<b>52b</b>	59
	<b>52c</b>	51
	<b>52d</b>	29
	<b>52e</b>	68

Analisando a tabela 2.1, pode-se concluir que a reactividade da ligação dupla é afectada pela introdução dos diferentes substituintes.

No caso da (*E*)-1,5-difenil-4-metil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52b**) e (*E*)-1-fenil-5-(4-metoxifenil)-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52c**) a presença do grupo metilo e metoxilo como substituintes em  $R_3$  respectivamente pode atenuar o efeito sacador de electrões do grupo carbonilo levando assim a um abaixamento do rendimento. No caso da (*E*)-1-fenil-5-(4-nitrofenil)-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52d**) o baixo rendimento pode ser devido ao efeito sacador do grupo nitro que pode criar outro carbono electrófilo (Esquema 2.3).



Esquema 2.3- Efeito sacador do grupo nitro.

A (*E*)-5-fenil-1-(2-hidroxifenil)-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52f**), não se conseguiu sintetizar, mesmo após várias tentativas. Inicialmente aplicou-se o método otimizado para a síntese de (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) (6 equivalentes de nitrometano e 6 equivalentes de DBU), no entanto, obteve-se uma mistura complexa de difícil purificação. Seguidamente, usou-se só 1 equivalente de nitrometano e 1 equivalente de DBU, no entanto, verificou-se que não havia reacção, assim adicionou-se mais 1 equivalente de nitrometano e 1 equivalente de DBU verificou-se que o material de partida (**52f**) era convertido em diferentes compostos, estes eram instáveis tanto no meio reaccional como durante a purificação.



## 2 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

### 2.1 Caracterização estrutural de (*E,E*)-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**)

#### 2.1.1 Caracterização por espectroscopia de RMN de (*E,E*)-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona

Como se pode verificar a estrutura de (*E,E*)-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**) aparenta ser uma molécula simétrica (Figura 2.3), no entanto o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  obtido apresenta duplicação de sinais.

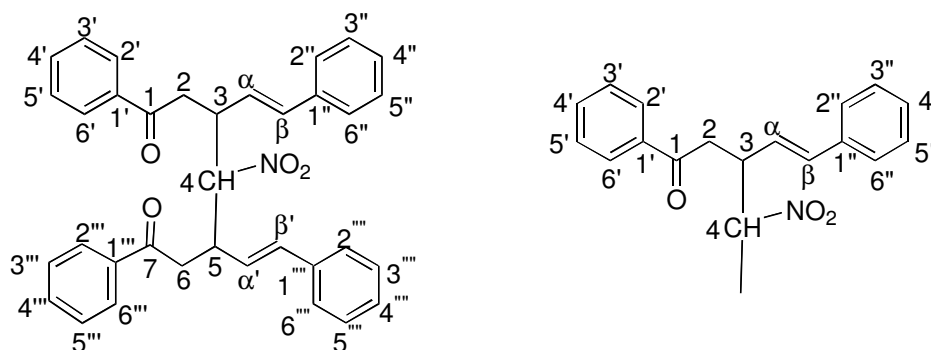


Figura 2.3- Numeração da estrutura do composto (**53a**) e parte da molécula que irá ser analisada.

Uma vez que os prótons e carbonos das duas unidades provenientes da (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona não apresentam os mesmos desvios químicos, concluímos que não existe simetria em torno do carbono C-4.

Esta diferença pode ser explicada pela formação de estereoisômeros, o composto **53a** apresenta três estereocentros um formado após a reação com uma unidade de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**) e os outros dois resultantes da adição de uma segunda unidade de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**). O primeiro estereocentro formado vai influenciar a formação dos outros dois devido aos efeitos estéreos, ficando os dois grupos mais volumosos (os que apresentam o grupo carbonilo) em planos opostos, assim, os prótons e os carbonos vão estar em ambientes químicos diferentes apresentando sinais diferentes em RMN (Figura 2.4).

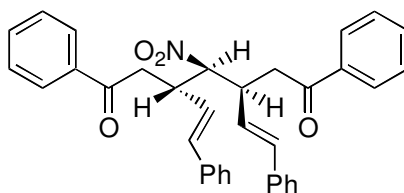


Figura 2.4- Estrutura provável do composto **53a**.

Neste estudo, discutir-se-á a caracterização estrutural de uma parte da molécula (Figura 2.3) do composto (**53a**), tendo em conta que a não simetria apenas provoca uma duplicação dos sinais e não alterações nas multiplicidades e desvios típicos.

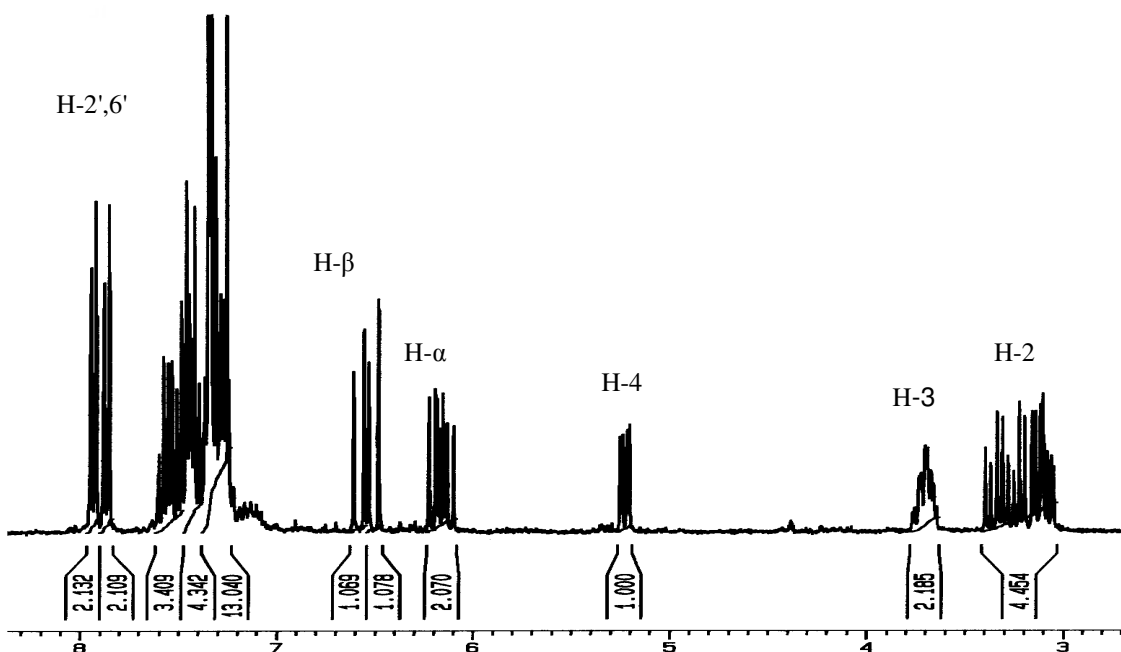


Figura 2.5- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (**53a**).

Analisando o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  (Figura 2.5) pode-se assinalar inequivocamente o sinal correspondente ao próton H-4 ( $\delta = 5,23$  ppm), dado que corresponde a um próton e surge em forma de duplo duplete devido ao acoplamento com os prótons H-3 e H-5 que não são equivalentes.

Os prótons H-2 surgem cada um em forma de duplo duplete pois não são equivalentes, assim, apresentam constantes de acoplamento diferentes com o próton H-3

( $J = 4,3$  Hz para o próton H-2a e  $J = 8,5$  Hz para o próton H-2b) para além desta constante de acoplamento ainda se consegue detectar a constante de acoplamento geminal ( $J = 18,1$  Hz). O próton H-3 está mais desprotegido que o próton H-2, aparecendo assim entre  $\delta = 3,69$  ppm e  $\delta = 3,77$  ppm sob a forma de multipeto.

Ainda se podem distinguir os sinais dos prótons H- $\alpha$  e H- $\beta$ , estes podem ser distinguidos, entre si, pela multiplicidade do sinal, enquanto que o próton H- $\alpha$  surge em forma de duplo dupeto devido ao acoplamento com os prótons H-3 e H- $\beta$  ( $J = 9,6$  Hz e  $J = 15,8$  Hz respectivamente), o próton H- $\beta$  apresenta-se na forma de dupeto devido ao acoplamento com o próton H- $\alpha$  apresentando uma constante de acoplamento vicinal de 15,8 Hz, característica de uma configuração *trans*.

Quanto à zona aromática os sinais dos prótons H-2'',6'', H-4'' e H-3'', 5'' aparecem sob a forma de multipeto ( $\delta = 7,25$ -7,37 ppm). Quanto aos outros sinais na zona aromática pode-se distinguir o sinal correspondente os prótons H-2',6' já que estes são os mais desprotegidos, devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo, surgindo a  $\delta = 7,93$  ppm sob a forma de um dupeto.

A análise do espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  permite distinguir facilmente os grupos carbonilo C-1 (Figura 2.6).

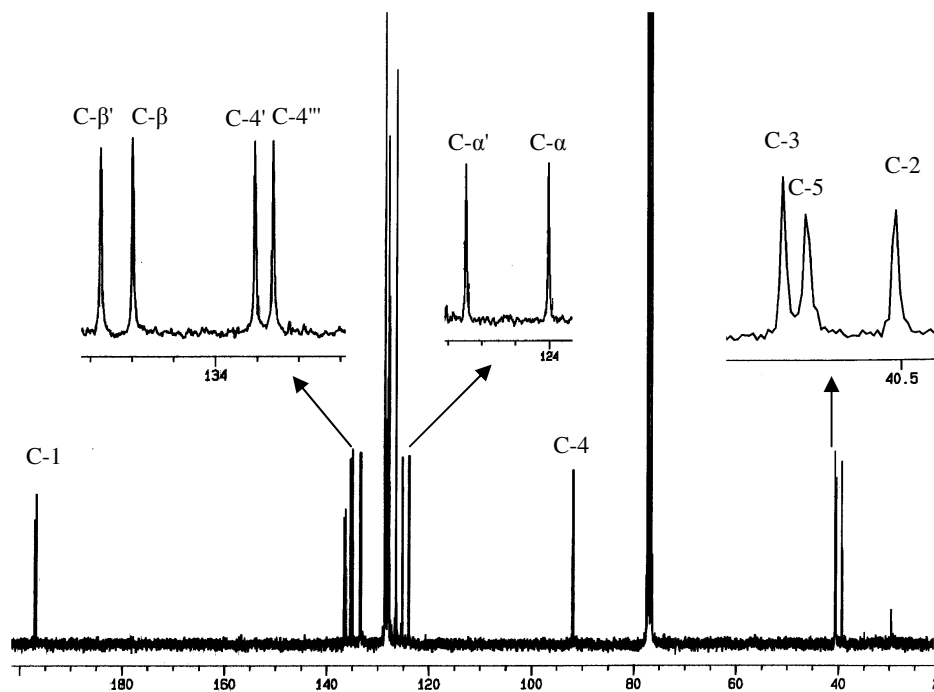


Figura 2.6- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (53a) e respectiva ampliação..

O sinal que surge a  $\delta=91,9$  ppm é facilmente identificado, recorrendo ao espectro de HSQC (Figura 2.7), como sendo o correspondente ao carbono C-4, com o auxílio deste espectro bidimensional é possível identificar os sinais dos carbonos protonados, assim, os sinais que surgem a  $\delta=40,5$ ;  $\delta=40,8$ ; 124,0 e 135,0 ppm correspondem às frequências dos carbonos C-2; C-3; C- $\alpha$  e C- $\beta$ , respectivamente. Quanto à zona aromática pode-se identificar os carbonos C-2',6'; C-4' e C-3',5' como sendo os correspondentes aos sinais que surgem a frequências de ressonância de  $\delta=128,04$ ;  $\delta=133,5$  e  $\delta=128,7$  ppm, respectivamente.

Os carbonos C-2'',6''; C-4'' e C-3'',5'' surgem a frequências de ressonância de  $\delta=126,5$ ;  $\delta=128,6$  e  $\delta=128,0$  ppm, respectivamente.

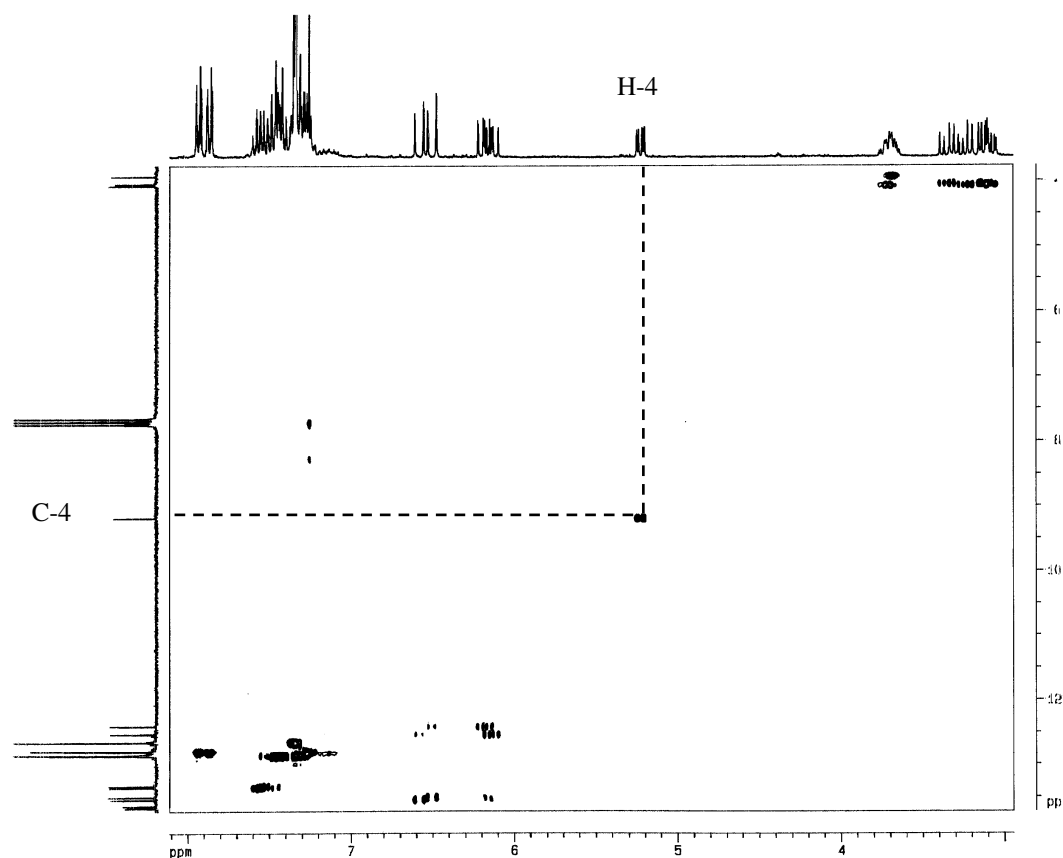


Figura 2.7- Espectro de HSQC do composto (**53a**).

O espectro HMBC possibilita a identificação dos restantes carbonos estes não protonados, como sendo o carbono C-1' correspondente ao sinal que surge a  $\delta=136,7$  ppm e o sinal que surge a  $\delta=136,3$  ppm como sendo o correspondente ao carbono C-1".

### 2.1.2 Caracterização por espectrometria de massa de (*E,E*)-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona

O espectro de massa do composto (**53a**) (Figura 2.8) não apresenta o pico correspondente ao ião molecular ( $m/z = 529$ ) mas sim o resultante da perda de ácido nitroso ( $m/z = 482$ ), o qual apresenta uma intensidade muito baixa (2%). Todos os picos de razão massa/carga superiores a 105 são pouco intensos, denotando que os iões correspondentes são pouco estáveis.

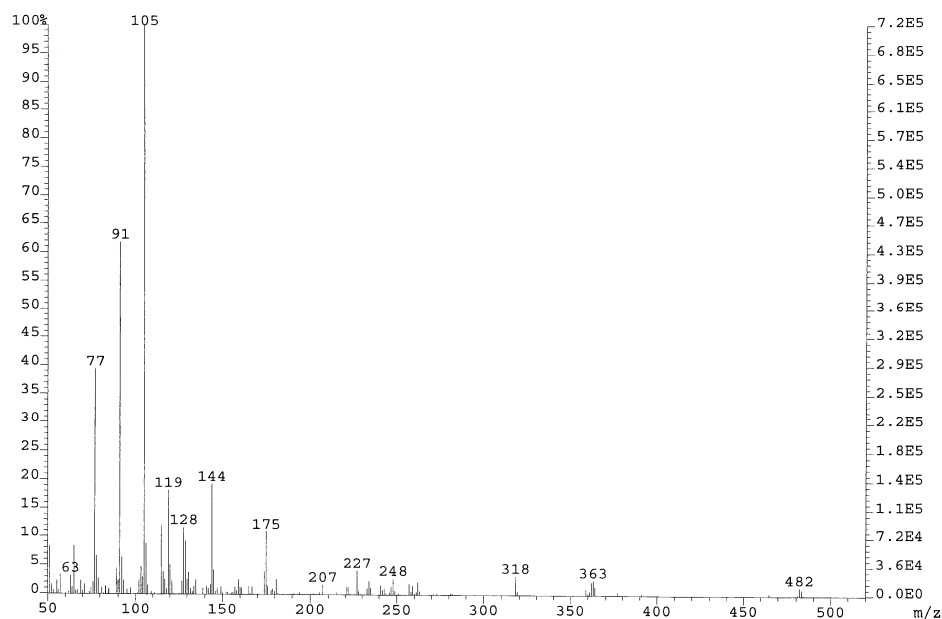
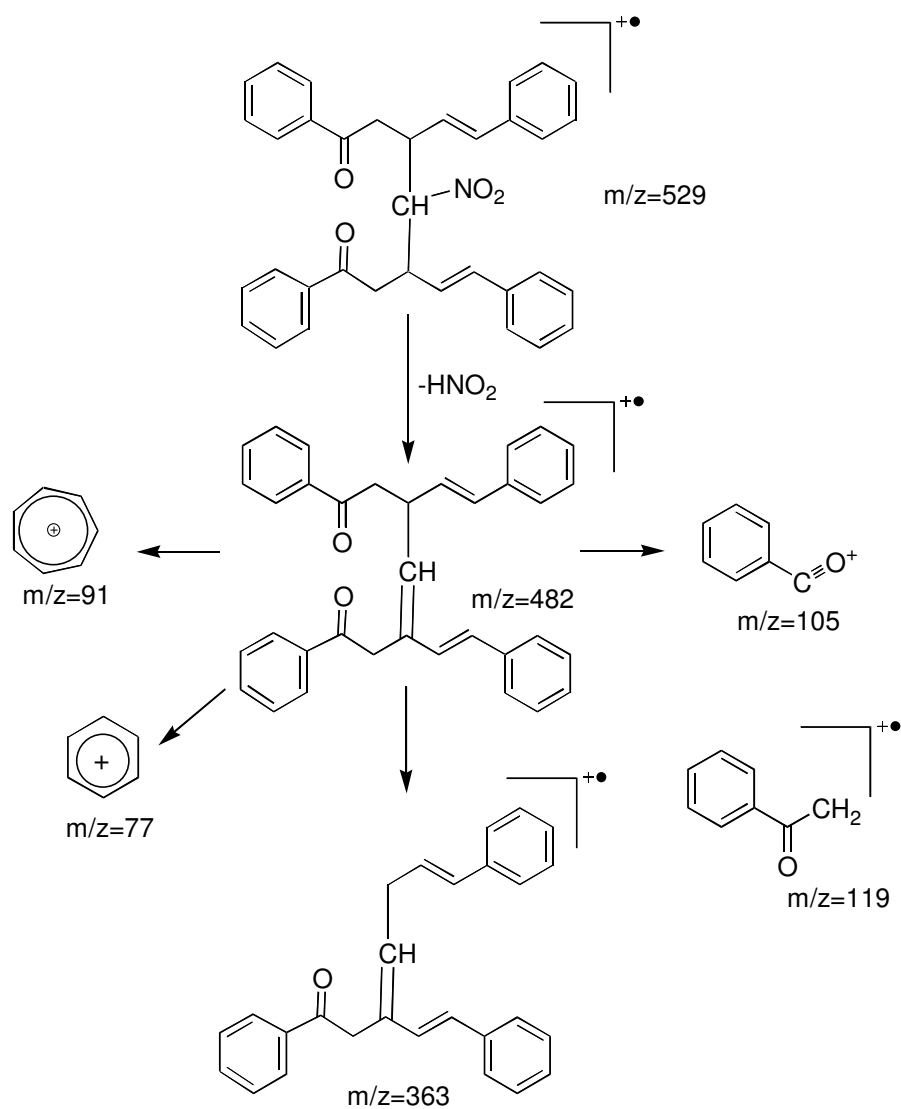


Figura 2.8- Espectro de massa de (*E,E*)-1,7-difenil-4-nitro-3,5-diestiril-heptano-1,7-diona (**53a**).

O pico que apresenta maior intensidade surge  $m/z = 105$  e corresponde ao íon benzoilo.

Uma possível via de fragmentação para o composto **53a** está apresentada no Esquema 2.4.



Esquema 2.4- Possível via de fragmentação para o composto **53a**.

## 2.2 Caracterização estrutural de [(*E,E*)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil] fenil cetona (**53b**)

### 2.2.1 Caracterização por espectroscopia de RMN de [(*E,E*)-2-fenil-2-hidroxi-5-nitro-4,6-diestirilciclo-hexil] fenil cetona

Na Figura 2.9 é apresentada a numeração da estrutura da [(*E,E*)-2-fenil-2-hidroxi-5-nitro-4,6-diestirilciclo-hexil] fenil cetona (**53b**), para uma melhor compreensão da análise dos espectros de RMN.

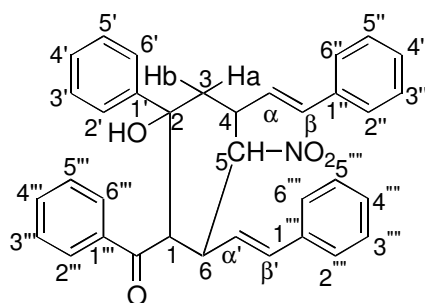


Figura 2.9- Numeração da estrutura do composto (**53b**).

O espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto (**53b**) (Figura 2.10) contém bastante informação quanto ao esqueleto da molécula, sendo a zona alifática mais fácil de interpretar que a zona aromática, dado que na última muitos dos sinais se encontram sobrepostos.

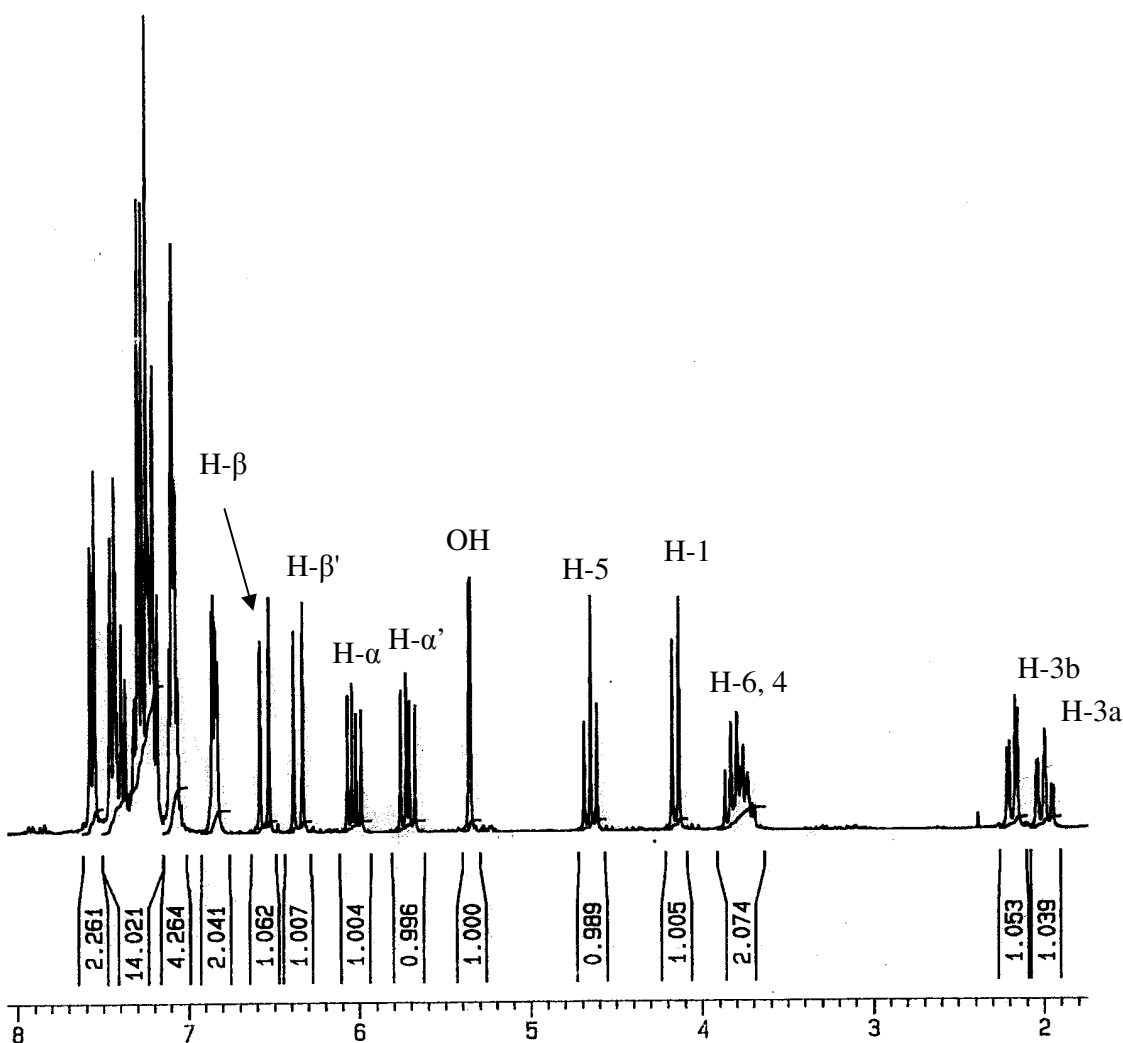


Figura 2.10- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  do composto **53b**.

Um dos sinais mais importantes é o que surge a  $\delta = 5,35$  ppm sob a forma de um duplete ( $J = 2,5\text{ Hz}$ ), o qual corresponde à ressonância do próton do grupo hidroxilo.

Outro dos sinais importantes surge  $\delta = 4,65$  ppm e corresponde à frequência de ressonância do próton H-5, este surge na forma de triplete, o que indica que este acopla a  $^3J$  aos carbonos protonados C-4 e C-6, e que a constante de acoplamento de H-5 com H-4 e a H-6 são iguais ( $J = 10,7\text{ Hz}$ ).

Os prótons H-3 são os que se encontram mais protegidos, surgindo o sinal que lhes corresponde a frequências mais baixas. Estes dois prótons não são equivalentes logo apresentam constantes de acoplamento diferentes com o próton H-4 ( $J = 12,2\text{ Hz}$  e  $J = 4,2\text{ Hz}$ ),



para além deste acoplamento ainda se observa a constante de acoplamento geminal ( $J=14,3$  Hz). Um dos prótons H-3 para além das constantes de acoplamento referidas anteriormente ainda apresenta uma constante de acoplamento devido ao acoplamento com o próton do grupo hidroxilo ( $J=2,5$  Hz), surgindo assim na forma de duplo duplete de dupletos.

O próton H-1 surge a  $\delta= 4,15$  ppm na forma de duplete com uma constante de acoplamento  $J= 10,7$  Hz resultante do acoplamento com o próton H-6.

O próton H-6 surge sob a forma de um quarteto devido ao acoplamento com os prótons H-1, H-5, e H-  $\alpha$  ( $J=10,7$  Hz).

Os prótons H- $\beta$  e H- $\beta'$  distinguem-se dos prótons H- $\alpha$  e H- $\alpha'$  pela multiplicidade do sinal, surgindo sob a forma de duplete apresentando só a constante vicinal com os prótons H- $\alpha$  e H- $\alpha'$  respectivamente ( $J=15,7$  Hz para H- $\beta$  e  $J=15,6$  Hz para H- $\beta'$ ), enquanto os prótons e H- $\alpha'$  surgem sob a forma de duplo duplete, para além de apresentarem a constante vicinal com os prótons H- $\beta$  e H- $\beta'$ , respectivamente, ainda apresentam uma constante de acoplamento com os prótons H-4 e H-6 respectivamente ( $J=8,8$  Hz para H- $\alpha$  e  $J=10,7$  Hz para H- $\alpha'$ ).

Para se distinguir os sinais correspondentes aos prótons H- $\alpha$  e H- $\alpha'$  é necessário recorrer ao espectro de HMBC ampliado (Figura 2.11).

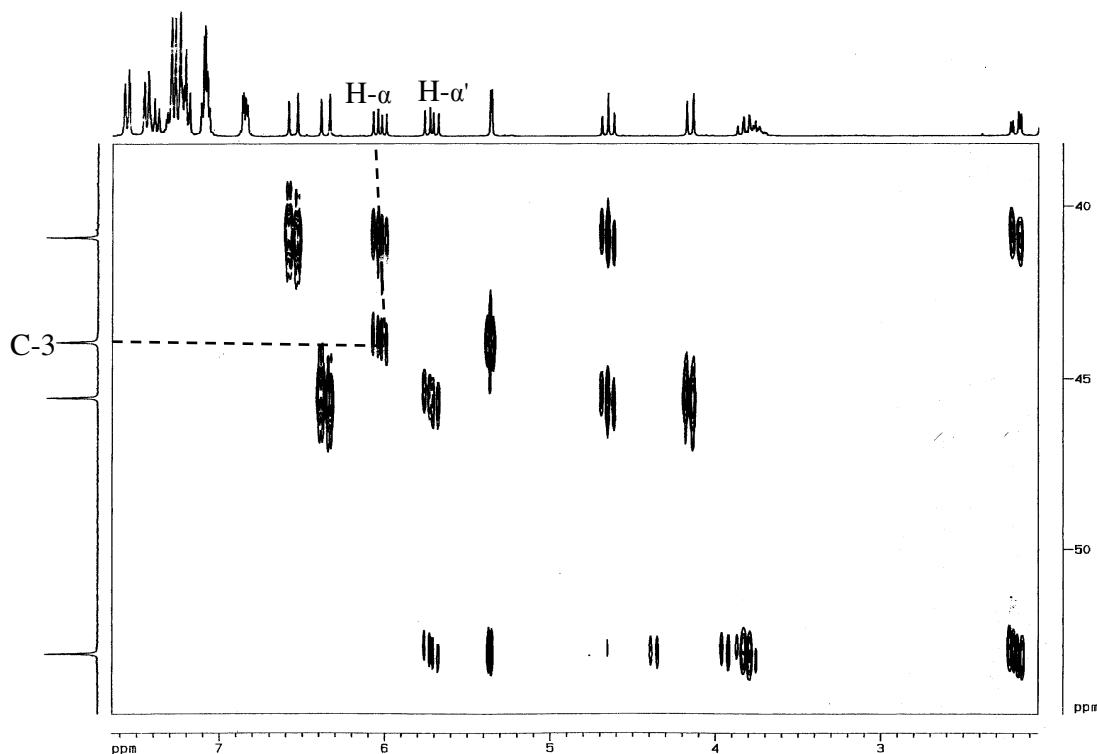


Figura 2.11- Ampliação do espectro de HMBC do composto **53b**.

Tendo em conta o sinal do carbono C-3 ( $\delta=43,9$  ppm) (identificado com o auxílio do HSQC) este apresenta uma correlação com o protão H- $\alpha$  a longa distância, logo a frequência de ressonância para o protão H- $\alpha$  é o sinal que surge a  $\delta= 6,03$  ppm, sendo o sinal correspondente ao protão H- $\alpha'$  o que surge a  $\delta=5,71$  ppm.

Depois de serem assinalados os protões H- $\alpha$  e H-  $\alpha'$  pode-se facilmente distinguir os sinais correspondentes aos protões H- $\beta$  e H- $\beta'$ , pelo espectro COSY (Figura 2.12) já que o protão H- $\alpha$  apresenta acoplamento com protão H- $\beta$ , e o protão H-  $\alpha'$  com o protão H- $\beta'$ .

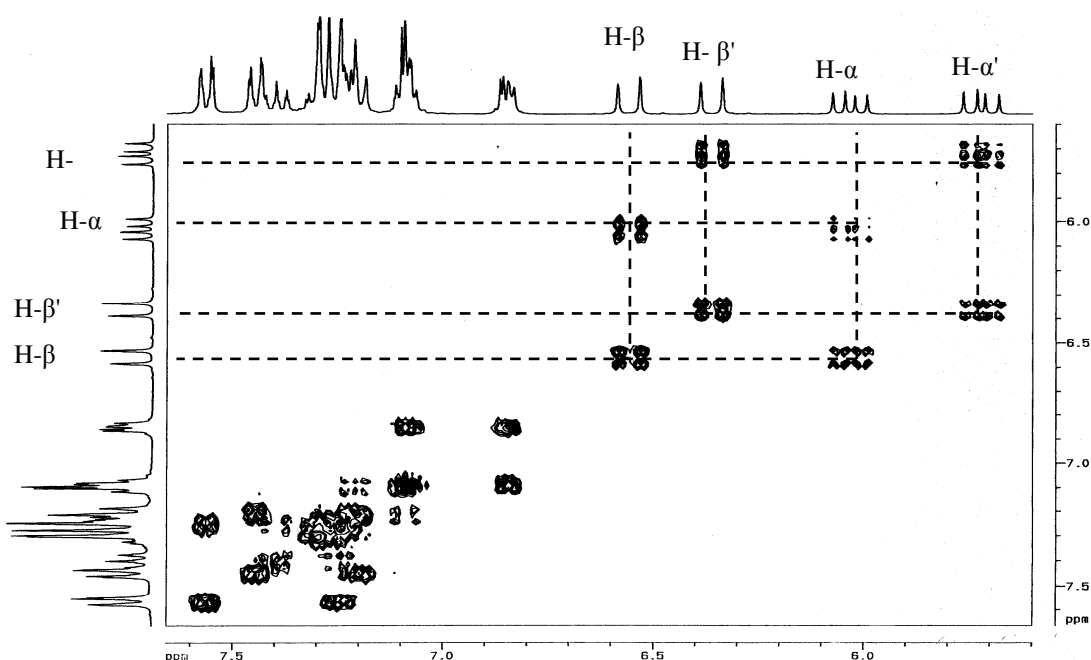


Figura 2.12- Ampliação do espectro COSY do composto **53b**.

A zona aromática é muito difícil de interpretar, sendo que os protões H-2''' e H-6''' são os mais desprotegidos ( $\delta= 7,55-7,58$  ppm) devido ao efeito mesomérico e anisotrópico desprotector do grupo carbonilo.

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto (**53b**) pode-se identificar a ressonância do carbono carbonilo ( $\text{C}=\text{O}$ ), já que este é o carbono mais desprotegido (Figura 2.13).

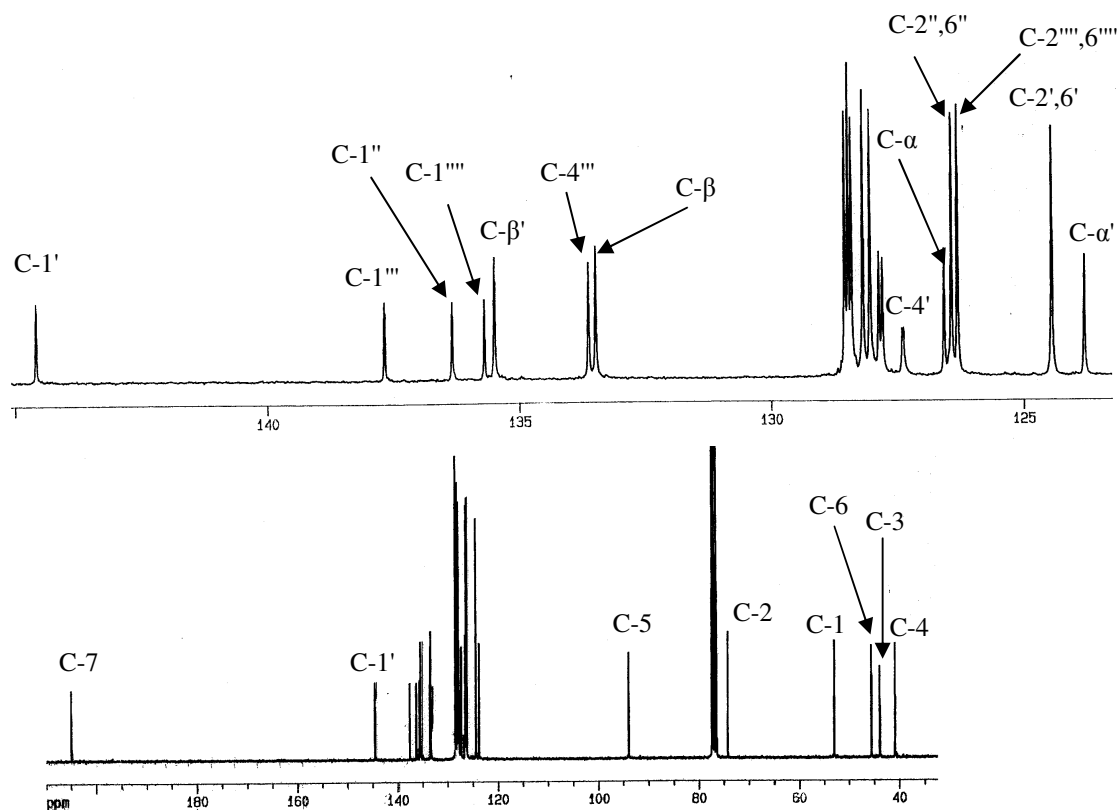


Figura 2.13- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  do composto **53b** e respectiva ampliação.

A análise do espectro de HSQC do composto **53b** (Figura 2.14) permite identificar os carbonos protonados, logo os sinais que surgem a frequência de ressonância de  $\delta=43,9$ ; 40,9; 126,6; 133,5; 94,0; 45,6; 123,8; 35,5 e 53,0 ppm correspondem à ressonância dos carbonos C-3; C-4; C- $\alpha$ ; C- $\beta$ ; C-5; C-6; C- $\alpha'$ ; C- $\beta'$  e C-1. Quanto à zona aromática é mais difícil de atribuir os sinais aos respectivos carbonos, no entanto consegue-se atribuir os sinais que surgem a  $\delta=128,2$ ; 133,6; 124,4; 127,4; 126,4; 127,9; 126,3; 128,0 e 127,8 ppm à ressonância dos carbonos C-2''',6'''; C-4'''; C-2',6'; C-4'; C-2'',6''; C-4''; C-2''',6'''; C-3''',5''' e C-4''; respectivamente. Quanto aos sinais que surgem a  $\delta=123,54$ ; 128,48 e 128,42 ppm correspondem à ressonância dos carbonos C-3',5'; C-3'',5'' e C-3''',5''' no entanto não se conseguem distinguir.

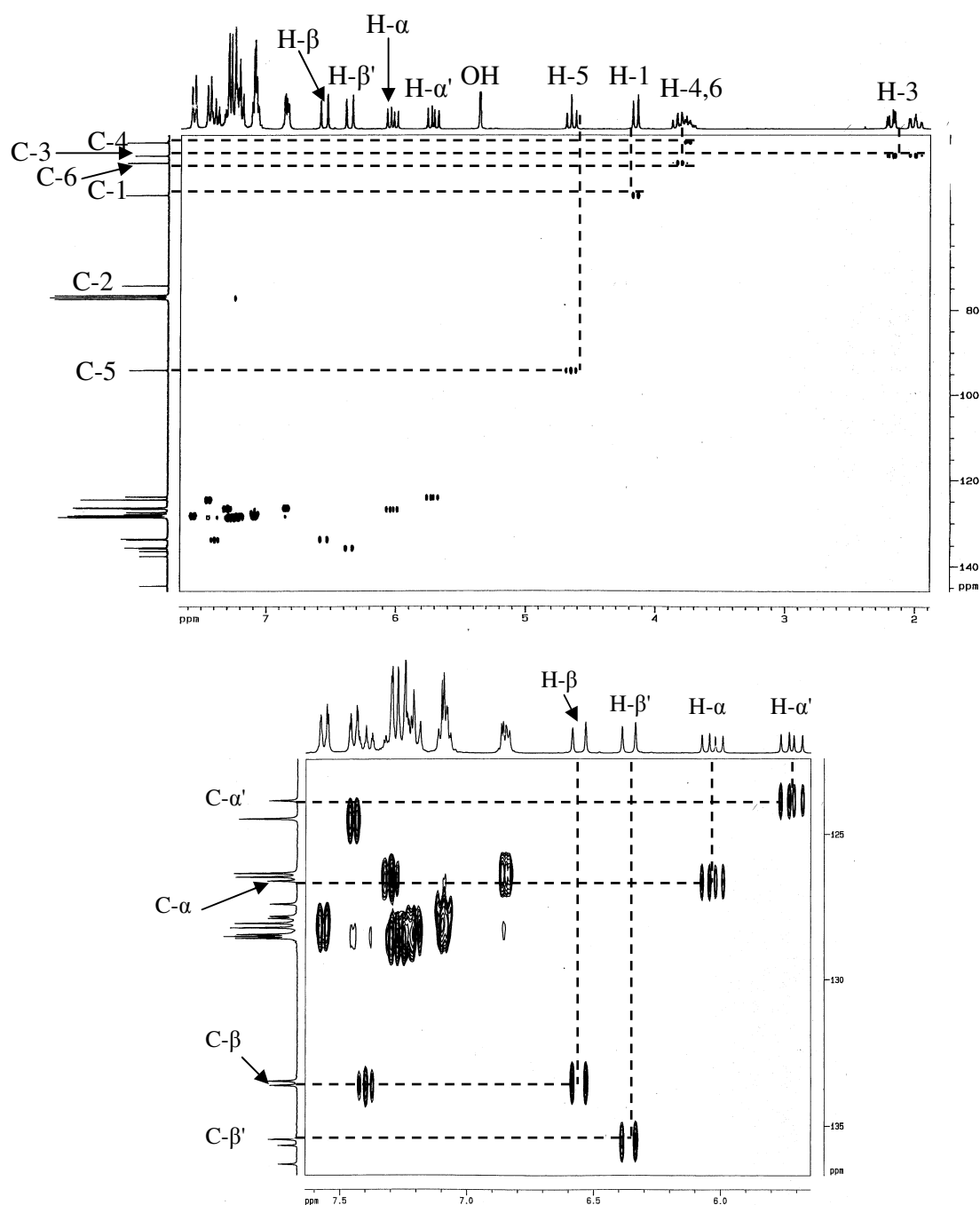


Figura 2.14- Espectro HSQC do composto **53b** e respectiva ampliação.

Para além, da identificação dos carbonos protonados, o espectro de HSQC fornece informação que permite assinalar inequivocamente o carbono não protonado C-2, pois este é o mais desprotegido dos carbonos não protonados, logo este surge a baixas frequências ( $\delta = 74,3$  ppm).

A análise do espectro de HMBC do composto **53b** (Figura 2.15) permite identificar os restantes carbonos não protonados C-1'; C-1"; C-1'''; e C-1'''' como sendo correspondentes aos sinais que surgem a frequências de ressonância de  $\delta=144,6$ ; 136,3; 137,7; e 135,7 ppm, respectivamente.

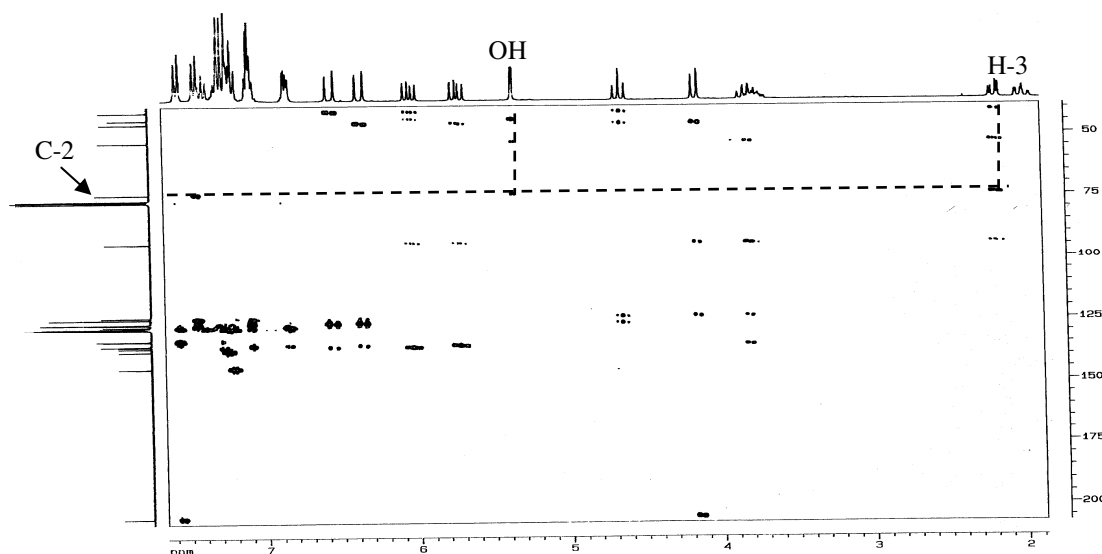


Figura 2.15- Espectro de HMBC do composto **53b**.

Analisando o espectro de HMBC anterior, pode-se confirmar que o sinal que surge a  $\delta=74,3$  ppm pertence ao carbono C-2 pois apresenta acoplamento a longa distância com os prótons H-3 e com o próton do grupo hidroxilo.

### 2.2.2 Caracterização por espectrometria de massa [(*E,E*)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil] fenil cetona

No espectro de massa (Figura 2.16) de [(*E,E*)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil] fenil cetona (**53b**), não se observa o pico correspondente ao ião molecular ( $m/z=529$ ). Neste espectro só se conseguem identificar os fragmentos mais pequenos da molécula, não sendo possível apresentar uma possível via de fragmentação para este composto.

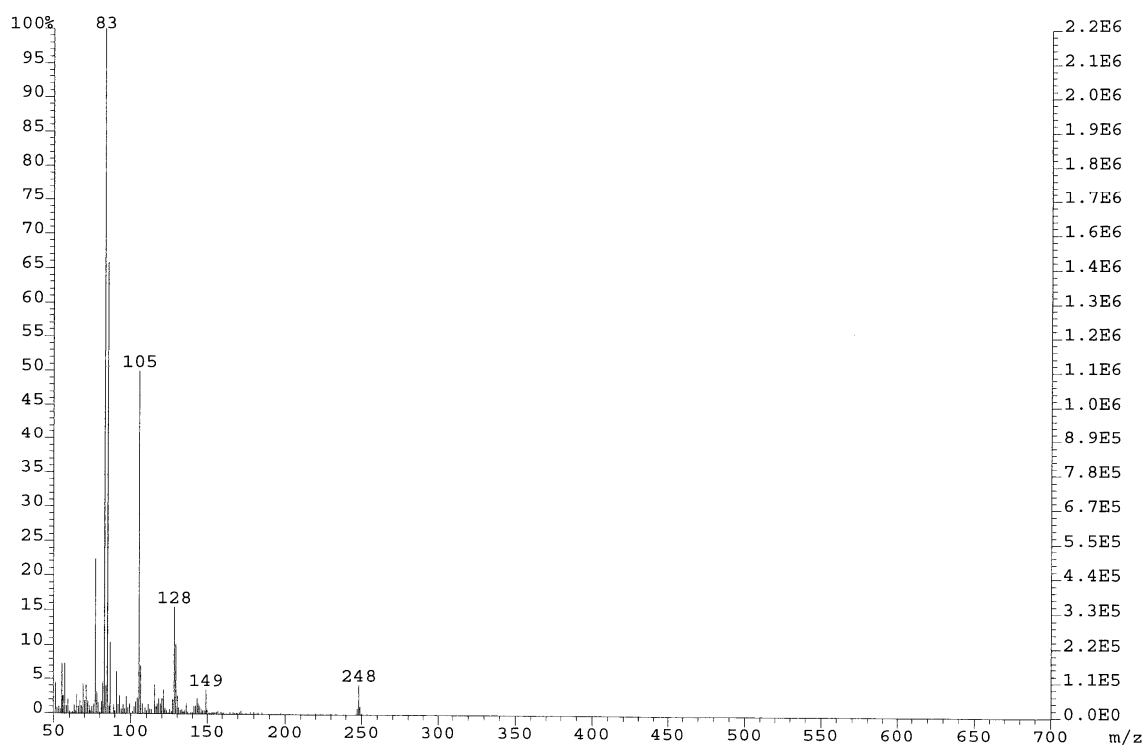


Figura 2.16- Espectro de massa dos composto **53b**.

### 2.3 Caracterização estrutural de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas

#### 2.3.1 Caracterização por espectroscopia de RMN de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**) cuja numeração esta apresentada na Figura 2.17 apresentam sinais que indicam a presença do grupo nitrometilo e a saturação de uma das ligações duplas carbono-carbono.

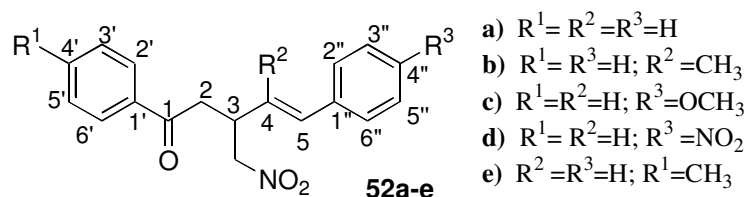


Figura 2.17- Numeração de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**).

Neste estudo, discute-se em pormenor a caracterização estrutural do composto (**52a**), para melhor compreensão. Os sinais mais importantes do espectro de RMN de  $^1H$  (Figura 2.18) surgem como seria de esperar na zona alifática.

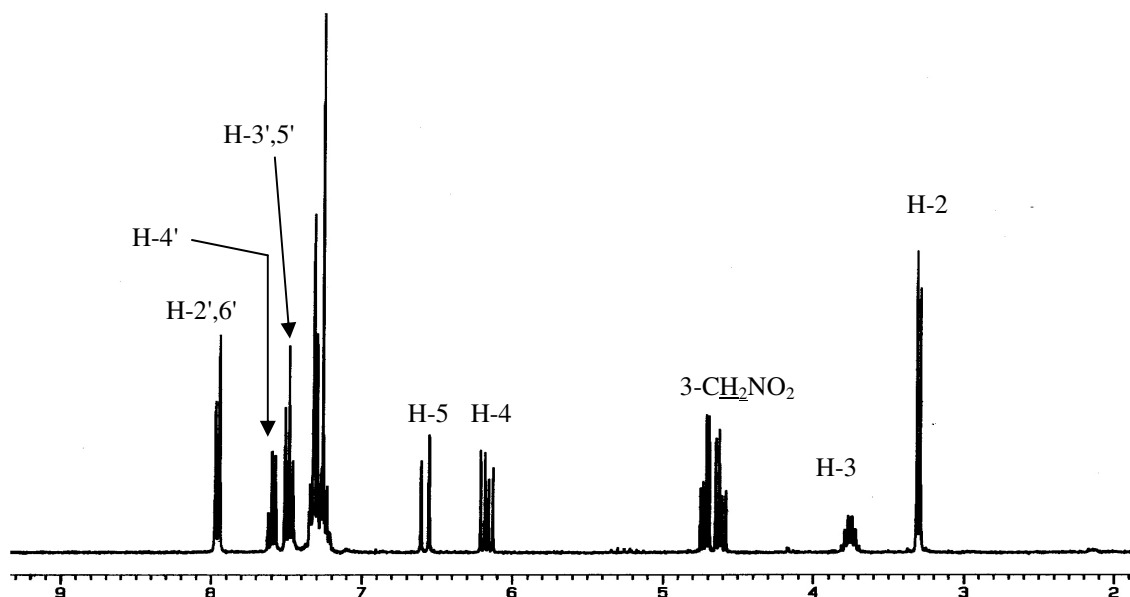


Figura 2.18- Espectro de RMN de  $^1H$  de (*E*)-1,5-fenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**).

Um dos sinais importantes surge em forma de duplete a  $\delta = 3,31$  ppm e corresponde à frequência de ressonância dos prótons H-2, o que prova a saturação da ligação entre os carbonos C-2 e C-3, estes prótons surgem na forma de duplete já que só apresentam acoplamento com o próton H-3.

No caso do composto (**52b**) os prótons H-2 não são equivalentes devido ao grupo metilo substituinte no carbono C-4, assim cada um dos prótons H-2 surgem na forma de

duplo duplete, com constantes de acoplamento de  $J=5,7$  e  $7,7$  Hz com o próton H-3 e  $J=17,2$  Hz como constante geminal.

O sinal que surge a  $\delta= 3,76$  ppm sob a forma de triplo quarteto corresponde à frequência de ressonância do próton H-3 devido ao acoplamento com os prótons H-2, H-4 e 3-CH<sub>2</sub>NO<sub>2</sub>.

Os sinais que surgem a  $\delta= 4,62$  e  $4,73$  ppm correspondem às frequências de ressonância dos prótons do grupo nitrometilo, cada um deles surge na forma de duplo duplete pois apresentam acoplamento diferente com o próton H-3 ( $J=7,5$  e  $6,5$  Hz) e também apresentam acoplamento geminal ( $J=12,1$  Hz).

O próton H-4 surge a  $\delta= 6,17$  ppm sob a forma de duplo duplete, com uma constante de acoplamento com o próton H-3 ( $J= 7,5$  Hz) e outra com o próton H-5 ( $J=15,8$  Hz), sendo esta indicativa da configuração *trans* desta ligação dupla.

O próton H-5 surge a  $\delta= 6,58$  ppm sob a forma de duplete, pois só apresenta acoplamento com o próton H-4.

As frequências de ressonância dos prótons da zona alifática dos compostos **52b-e** não sofrem uma diferença muito significativa devido à presença dos substituintes no carbono C-4".

Os prótons da zona aromática sentem o efeito dos substituintes, no caso da (*E*)-1-fenil-5-(4-metoxifenil)-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52c**) a presença do grupo metoxilo provoca desvios para menores valores de frequência de ressonância dos prótons H-3", 5" e H-2", 6", em comparação com a (*E*)-1,5-fenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**), que não apresenta substituintes, sendo que, o efeito protector é mais notado no caso dos prótons H-3", 5" (Tabela 2.2).

A presença do grupo nitro, no caso da (*E*)-1-fenil-5-(4-nitrofenil)- 3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52d**), provoca desvios para maiores valores de frequência de ressonância dos prótons dos H-2", 6" e H-3", 5", em comparação com a (*E*)-1,5-fenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**), que não apresenta substituintes, sendo que, o efeito desprotector é mais notado no caso dos prótons H-3", 5" (Tabela 2.2).

Nos espectros de RMN de <sup>13</sup>C das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**), [por exemplo é apresentado o espectro RMN de <sup>13</sup>C da (*E*)-1,5-fenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) (Figura 2.19)], pode-se identificar facilmente o sinal correspondente



ao carbono do grupo carbonilo C-1, já que este é o carbono mais desprotegido das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**).

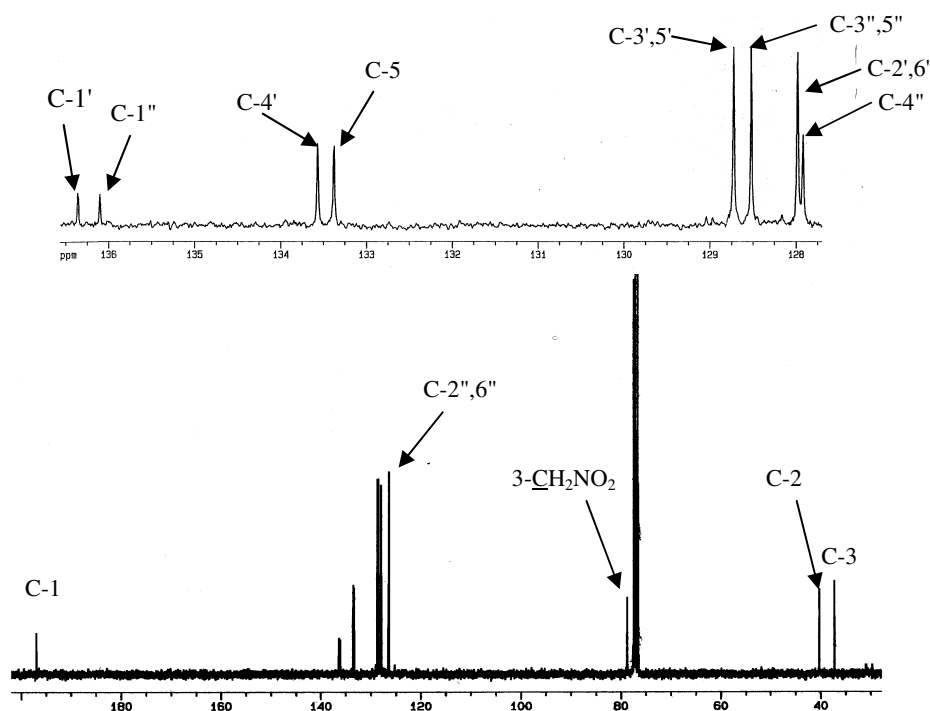


Figura 2.19- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-1,5-fenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**).

A obtenção dos espectros de HSQC possibilitou o assinalamento inequívoco da frequência ressonância dos carbonos protonados. Como exemplo é apresentado o espectro de HSQC do composto (**52a**) (Figura 2.20).

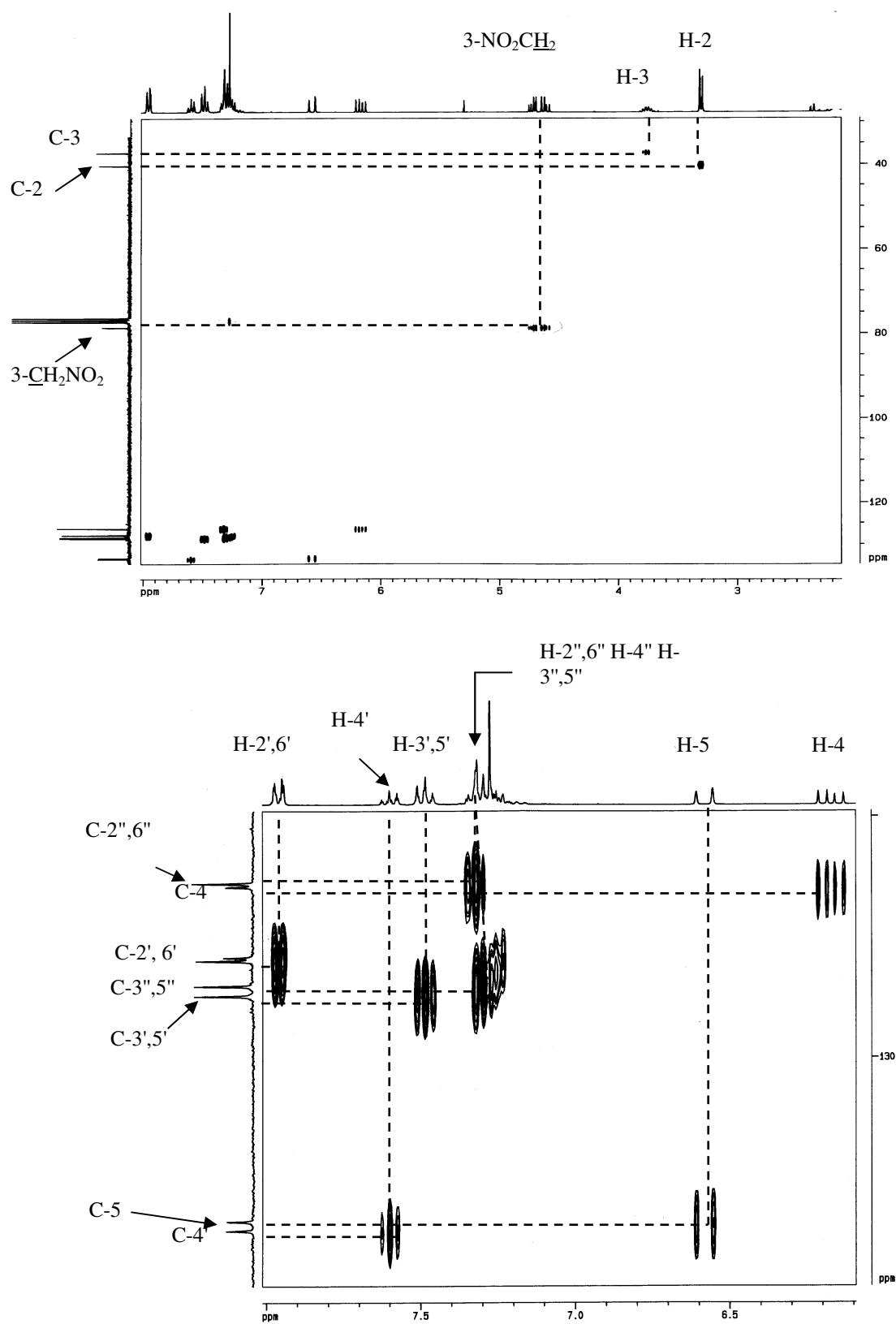


Figura 2.20- Espectro de HSQC de *(E)*-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) e respectiva ampliação.

Os espectros de HMBC possibilitam identificar os restantes carbonos, como exemplo é apresentado o espectro de HMBC ampliado do composto (**52a**) (Figura 2.21).

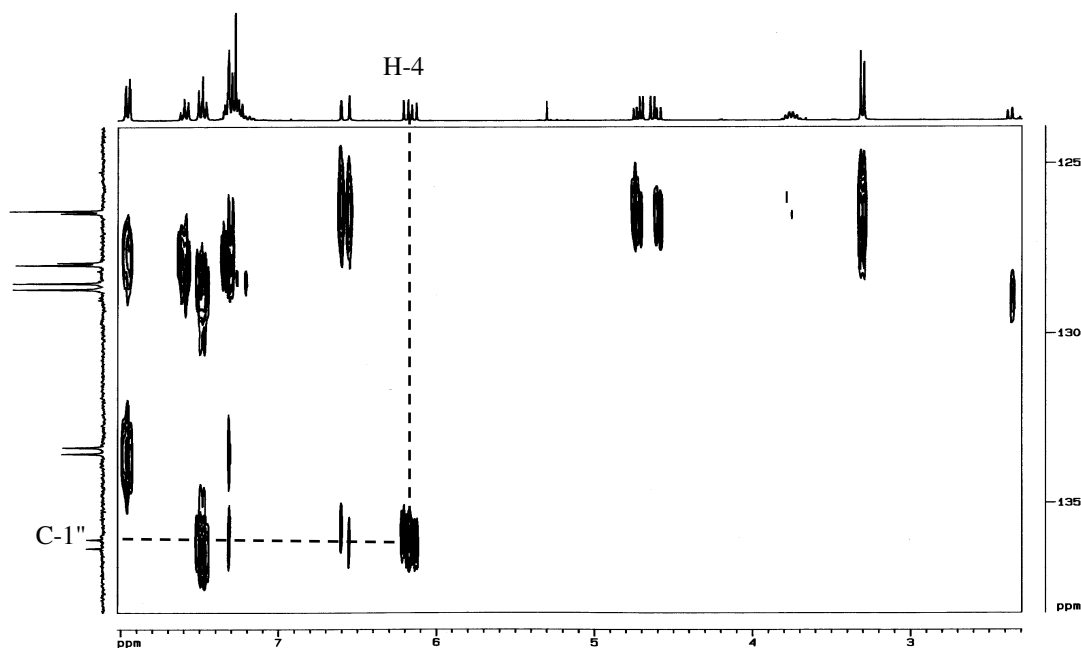


Figura 2.21- Espectro de HMBC de (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**).

O próton H-4 apresenta uma correlação em  $^3J$  com o carbono C-1'', com este carbono já identificado, facilmente se pode identificar o último carbono não protonado C-1'. Assim o sinal que surge a  $\delta = 136,1$  ppm corresponde ao carbono C-1'' e o sinal a  $\delta = 136,4$  ppm corresponde ao carbono C-1'.

As frequências de ressonância dos carbonos dos compostos (**52b-e**) são muito semelhantes ao do composto (**52a**) (Tabela 2.3).

Tabela 2.2- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^1\text{H}$  de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**)

	<b>52a</b>	<b>52b</b>	<b>52c</b>	<b>52d</b>	<b>52e</b>
<b>H-2</b>	3,31; d; $J= 6,5\text{Hz}$	3,21; dd; $J=7,7$ e $17,2\text{Hz}$ 3,34; dd; $J=5,7$ e $17,2\text{Hz}$	3,29; d; $J= 6,3\text{ Hz}$	3,34; d; $J= 6,2\text{ Hz}$	3,27; d; $J= 6,2\text{ Hz}$
<b>H-3</b>	3,76; tq; $J=6,5$ e $7,5\text{Hz}$	3,73; tt; $J=5,7$ ; $7,7\text{Hz}$	3,73; tq; $J=6,3$ e $7,7\text{Hz}$	3,82; tq; $J=6,2$ e $7,5\text{Hz}$	3,74; tq; $J=6,2$ e $7,5\text{Hz}$
<b>H-4</b>	6,17;dd; $J=7,5$ e $15,8\text{ Hz}$	-----	6,01; dd; $J=7,7$ e $15,8\text{Hz}$	6,38; dd $J= 7,5$ e $15,9\text{Hz}$	6,16; dd $J= 7,5$ e $15,9\text{ Hz}$
<b>H-5</b>	6,58; d; $J= 15,8\text{ Hz}$	6,41; s	6,52; d; $J= 15,8\text{ Hz}$	6,66; d; $J= 15,9\text{ Hz}$	6,57; d; $J= 15,9\text{ Hz}$
<b>H- 2';6'</b>	7,96; d; $J=6,9\text{Hz}$	7,96; d; $J=7,6\text{Hz}$	7,96; d; $J=7,6\text{Hz}$	7,96; d; $J=7,5\text{Hz}$	7,85; d; $J= 8,3\text{ Hz}$
<b>H-3'; 5'</b>	7,49; t; $J=6,9\text{Hz}$	7,48; t; $J=7,6\text{Hz}$	7,48; t; $J=7,6\text{Hz}$	7,50; t; $J=7,5\text{Hz}$	7,25-7,32; m
<b>H-4'</b>	7,60; t; $J=6,9\text{Hz}$	7,59; t; $J=7,6\text{Hz}$	7,60; t; $J=7,6\text{Hz}$	7,61; t; $J=7,5\text{Hz}$	-----
<b>H- 2'';6''</b>	7,19-7,35; m	7,16; d; $J=7,0\text{Hz}$	7,26; d; $J=8,8\text{Hz}$	7,47; d; $J=7,0\text{Hz}$	7,25-7,32; m
<b>H- 3'';5''</b>	7,19-7,35; m	7,29; t; $J=7,0\text{Hz}$	6,83; d; $J=8,8\text{Hz}$	8,17; d; $J=7,0\text{Hz}$	7,25-7,32; m
<b>H- 4''</b>	7,19-7,35; m	7,22; t; $J=7,0\text{Hz}$	-----	-----	7,25-7,32; m
<b>3-CH<sub>2</sub> NO<sub>2</sub></b>	4,62; dd; $J= 7,5$ e $12,1\text{ Hz}$ 4,73; dd; $J= 6,5$ e $12,1\text{ Hz}$	4,58; dd; $J= 7,7$ e $11,9\text{ Hz}$ 4,70; dd; $J= 5,7$ e $11,9\text{ Hz}$	4,60; dd; $J=7,7$ e $12,0\text{Hz}$ 4,71; dd; $J=6,3$ e $12,0\text{Hz}$	4,66; dd; $J=7,5$ e $12,3\text{Hz}$ 4,75; dd; $J=6,2$ e $12,3\text{Hz}$	4,60; dd; $J= 7,5$ e $12,1\text{ Hz}$ 4,72; dd; $J= 6,2$ e $12,1\text{ Hz}$
<b>H- Subst,</b>	-----	1,91-(4-CH <sub>3</sub> ); d; $J= 1,7\text{ Hz}$	3,80 (4''-OCH <sub>3</sub> ); s	-----	2,42 (4'-CH <sub>3</sub> ); s

Tabela 2.3- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN de  $^{13}\text{C}$  de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**)

	<b>52a</b>	<b>52b</b>	<b>52c</b>	<b>52d</b>	<b>52e</b>
<b>C-1</b>	197,0	197,1	197,2	196,6	196,6
<b>C-2</b>	40,3	39,2	40,4	40,0	40,2
<b>C-3</b>	37,3	42,9	37,4	37,3	37,4
<b>C-4</b>	126,5	134,7	124,2	131,6	126,6
<b>C-5</b>	133,4	128,9	132,8	131,6	133,3
<b>C-1'</b>	136,4	136,3	136,5	136,2	134,0
<b>C-2' 6'</b>	128,0	128,0	128,0	128,0	128,2
<b>C-3' 5'</b>	128,7	128,7	128,8	128,9	129,4
<b>C-4'</b>	133,6	133,5	133,6	133,8	144,5
<b>C-1''</b>	136,1	136,8	128,9	142,5	136,2
<b>C-2'' 6''</b>	126,4	128,8	127,6	127,1	126,4
<b>C-3'' 5''</b>	128,5	128,7	114,0	124,0	128,6
<b>C-4''</b>	127,9	128,0	159,5	147,2	127,9
<b><u>CH</u><sub>2</sub>NO<sub>2</sub></b>	78,7	77,7	78,9	78,4	78,8
<b>H-Subst,</b>	-----	15,3-(4'- <u>CH</u> <sub>3</sub> )	55,3-(4''-O <u>CH</u> <sub>3</sub> )	-----	21,7-(4''- <u>CH</u> <sub>3</sub> );

### 3.3.2 Caracterização por espectroscopia de massa de (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas

Nos espectros de massa das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-f**) não se observa o pico correspondente ao íon molecular, mas sim o pico resultante da perda de ácido nitroso.

Em todos os casos o íon que apresenta maior intensidade (100%) pico base é correspondente ao íon benzoílo já que este é muito estável. Apresenta-se na Figura 2.22 o espectro de massa da (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**), como exemplo. Apresenta-se no Esquema 2.5 uma possível via de fragmentação para este composto.

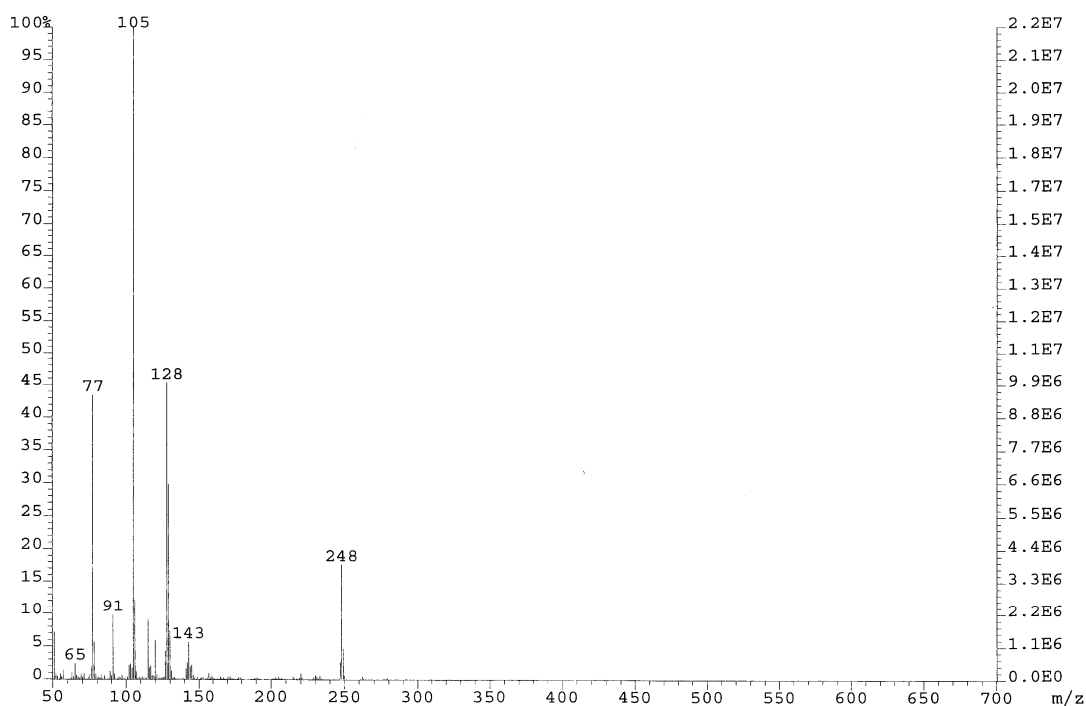
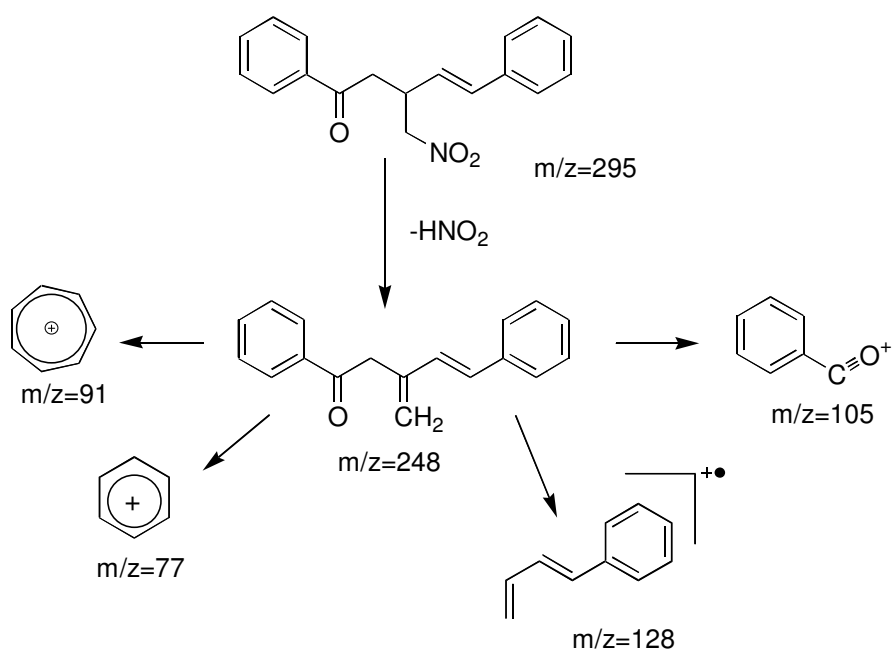


Figura 2.22- Espectro de massa de (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**).



Esquema 2.5- Possível via de fragmentação da  $(E)$ -1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**).





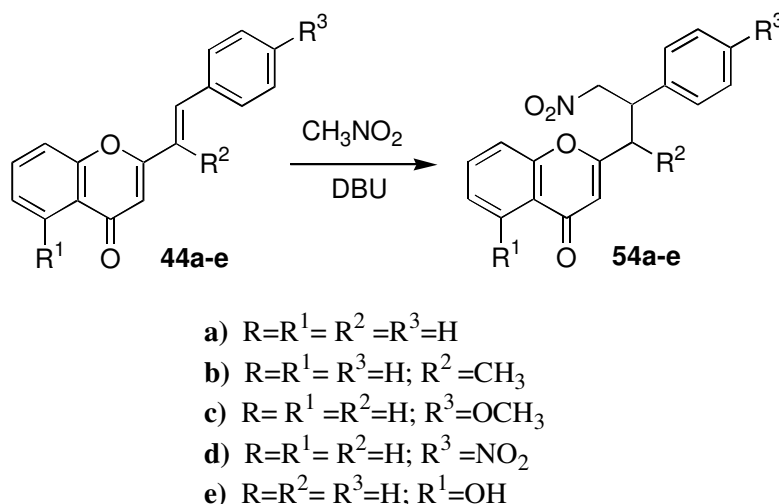
## **Capítulo 3**

### **Síntese de 2-(2-aryl-3-nitropropil)cromonas**



## 1 ESTUDO DA REACTIVIDADE DE (*E*)-2-ESTIRILCROMONAS COM NITROMETANO

Tal como anteriormente referimos a reacção de (*E*)-2-estirilcromonas com nitrometano também foi estudada neste trabalho. Tendo em conta os resultados obtidos com as (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-f**) resolveu-se usar as mesmas condições experimentais e um padrão de substituição semelhante. Assim, foram sintetizadas as (*E*)-2-estirilcromonas (**44a-e**) contendo grupos dadores e sacadores de electrões no anel B, contendo um grupo substituinte num dos carbonos vinílicos do grupo 2-estirilo e contendo um grupo hidroxilo que estabelece uma ligação por ponte de hidrogénio com o oxigénio do grupo carbonilo (Esquema 3.1).

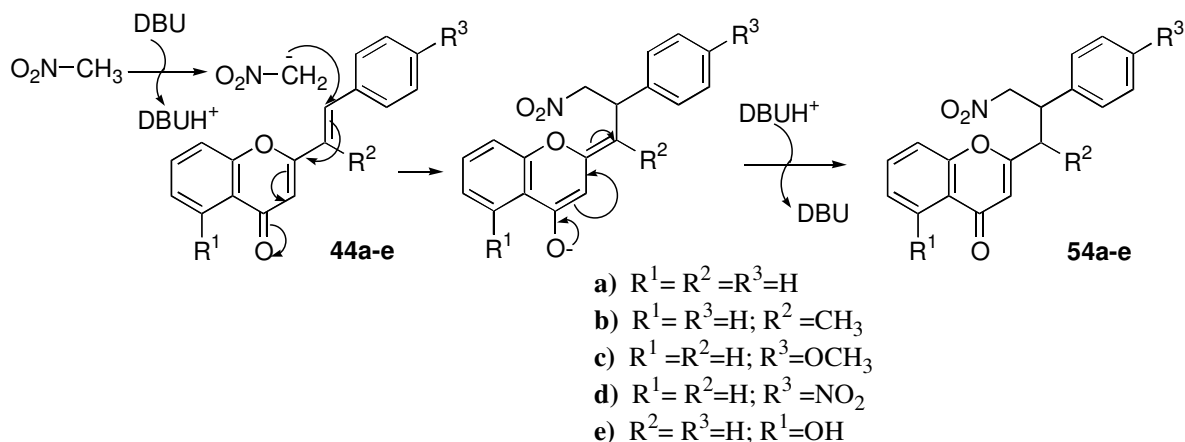


Esquema 3.1- Reacção das 2-estirilcromonas (**44a-e**) com nitrometano.

Iniciou-se o estudo com a reacção da (*E*)-2-estirilcromona (**44a**) nas condições optimizadas para a síntese das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**), isto é tratamento com um excesso de base e nucleófilo (6 equivalentes) e usando acetonitrilo como solvente. Ao fim de 30 minutos tinha-se consumido a (*E*)-2-estirilcromona (**44a**) e tinha-se formado um produto, que após purificação e caracterização, se verificou ser a 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**), obtida com um rendimento satisfatório (54%).

A formação desta cromona (**54a**) pode ser explicada pela ocorrência de um ataque nucleófilo ao carbono  $\beta$  do grupo 2-estirilo (Esquema 3.2), que em consequência da

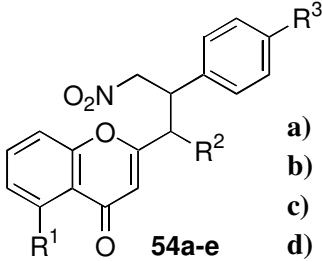
conjugação com o grupo carbonilo, é o mais deficiente em electrões. Este tipo de reactividade já foi detectado neste tipo de cromonas, na presença de outros nucleófilos.<sup>[104]</sup>



Esquema 3.2- Mecanismo proposto para a síntese de 2-(2-aryl-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**).

Com o objectivo de verificar o efeito da presença de substituintes no anel B das (*E*)-2-estirilcromonas, foram tratadas nas mesmas condições, a (*E*)-2-estirilcromona **44c** e **44d**, respectivamente com um grupo dador e um grupo sacador de electrões. Os resultados indicam que estes grupos aumentam a reactividade e possibilitam a obtenção do produto de adição com rendimento superior (Tabela 3.1).

Tabela 3.1- Rendimentos obtidos na síntese de 2-(2-aryl-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**).

 <b>54a-e</b>	Composto	Rendimento
	<b>54a</b>	54
	<b>54b</b>	53*
	<b>54c</b>	73
	<b>54d</b>	73
	<b>54e</b>	21

\* Correspondente à soma dos rendimentos dos dois isómeros.

Também, no caso das (*E*)-2- estirilcromonas achamos que seria importante verificar a presença o efeito do grupo 5-hidroxilo, que ao estabelecer uma ponte de hidrogénio com o grupo carbonilo, poderia afectar a reactividade. Para tal efectuou-se a reacção com a (*E*)-5-hidroxi-2-estirilcromona **44e**, tendo-se obtido o produto de adição, 2-(2-fenil-3-nitropropil)-5-hidroxicromona (**54e**), em baixo rendimento. Mais uma vez achamos que este resultado é devido à degradação do produto durante a purificação, dado que foram detectados (por análise de RMN  $^1\text{H}$ ) compostos resultantes da fragmentação do produto, como por exemplo compostos não aromáticos.

Por fim, foi analisada a reactividade de uma (*E*)-2-estirilcromona contendo um substituinte no carbono  $\alpha$  do grupo estirilo a (*E*)-2- $\alpha$ -metilestirilcromona **44b**. Neste caso foram obtidos dois compostos, cuja análise por RMN demonstrou serem ambos produtos de adição. O rendimento global da transformação (Tabela 3.1) indica que a presença do grupo metilo não afecta a reactividade da (*E*)-2-estirilcromona.

As reacções de adição das (*E*)-2-estirilcromona **44a**, **44c**, **44d**, e **44e** originam um estereocentro, isto é, ocorre a formação de dois enantiómeros. No caso da do composto **44b** temos a formação de diastereómeros que foram separados por cromatografia preparativa em camada fina, tendo obtido um com rendimento de 26% e o outro com 27%.

## 2 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

### 2.1 Caracterização por espectroscopia de RMN de 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**) cuja numeração esta apresentada na Figura 3.1 apresentam sinais que indicam a presença do núcleo de cromona assim como a saturação da ligação dupla carbono-carbono, do grupo estirilo.

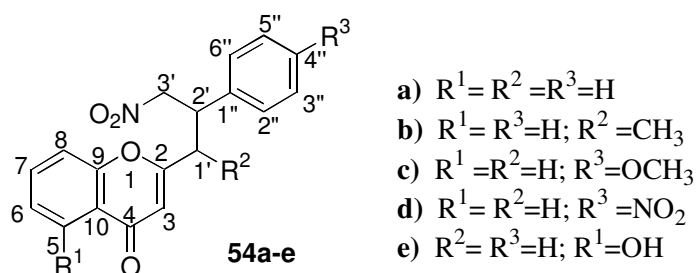


Figura 3.1- Numeração da estrutura de 2-(2-aryl-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**).

Neste estudo recorre-se por vezes, aos espectros da 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**), dado que, estes espectros são de mais fácil compreensão e consequentemente de mais fácil explicação; os outros compostos **54b-e** apresentam espectros muito semelhantes.

Recorrendo ao espectro de RMN de  $^1H$  do composto (**54a**) (Figura 3.2) pode-se observar que os sinais mais importantes do ponto de vista da confirmação da transformação, aparecem na zona alifática.

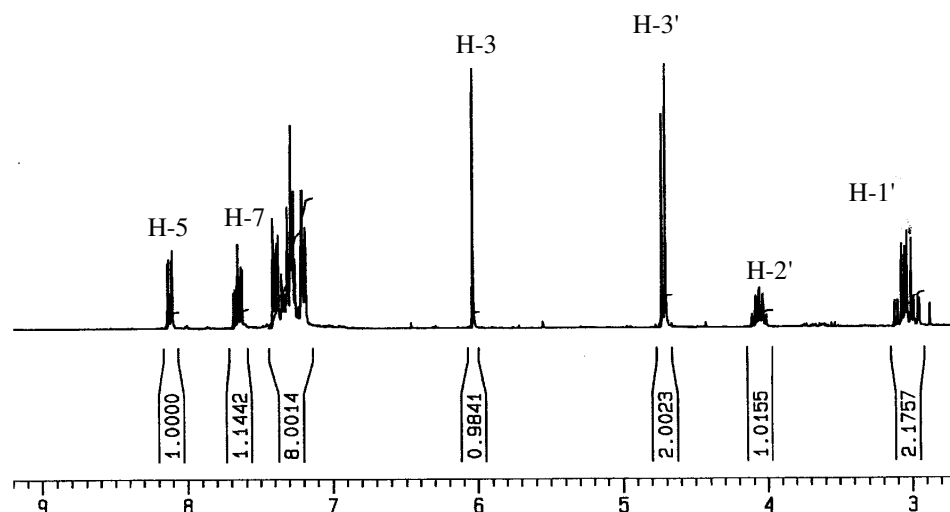


Figura 3.2-Espectro de RMN de  $^1H$  de 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).

Dois sinais importantes, surgem a  $\delta = 3,00$  e  $3,09$  ppm sob a forma de duplo duplete cada um, correspondem à frequência de ressonância dos prótons H-1', o que indica que

estes prótons não são equivalentes apresentando constantes de acoplamento diferentes com o próton H-2' ( $J = 8,7$  e  $J = 6,6$  Hz, respectivamente). O próton H-2' surge a  $\delta = 4,06$  ppm sob a forma de um duplo duplete de tripletos, apresenta esta multiplicidade já que as constantes de acoplamento com os prótons H-3' e com os prótons H-1' são diferentes.

O sinal que surge a  $\delta = 4,71$  ppm na forma de duplete corresponde à frequência de ressonância dos prótons H-3'. No caso dos compostos **54b**, e **54c** e estes prótons apresentam-se sob a forma de duplo duplete cada um, isto é, para além da constante de acoplamento com H-2' apresentam a constante de acoplamento geminal.

A  $\delta = 6,04$  ppm surge o sinal do próton H-3, em forma de singuleto que é característico do núcleo de cromona.

Quanto à zona aromática, distinguem-se nitidamente os sinais correspondentes aos prótons H-5 e H-7 a  $\delta = 8,12$  e  $7,65$  ppm respectivamente, estes prótons estão muito desprotegidos devido à presença do grupo carbonilo.

Os prótons da zona aromática sentem o efeito dos substituintes no carbono C-4", no caso da 2-[2-(4-metoxifenil)-3-nitropropil]cromona (**54c**) a presença do grupo metoxilo provoca desvios para menores valores de frequência de ressonância dos prótons H-2", 6" e H-3", 5", em comparação com a 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**), que não apresenta substituintes, sendo que, o efeito protector é mais notado no caso dos prótons H-3", 5" (Tabela 3.2).

A presença do grupo nitro, no caso da 2-[2-(4-nitrofenil)-3-nitropropil]cromona (**54d**), provoca desvios para maiores valores de frequência de ressonância dos prótons H-2", 6" e H-3", 5", em comparação com o composto **54a**, sendo que, o efeito desprotector é mais notado no caso dos prótons H-3", 5" (Tabela 3.2).

No caso da 2-(2-fenil-3-nitropropil)-5-hidroxycromona (**54e**) os prótons H-6, H-7 e H-8 sentem o efeito protector de grupo 5-OH, aparecendo assim a valores de frequências mais baixas do que no composto (**54a**) (Tabela 3.2).

No caso da 2-(2-fenil-1-metil-3-nitropropil)cromona (**54b**) obtiveram-se dois diastereómeros, devido à presença do grupo metilo no carbono C-1', os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  de ambos os compostos são muito semelhantes (Tabela 3.2).

Nos espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**), [por exemplo é apresentado o espectro RMN de  $^{13}\text{C}$  da 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**)

(Figura 3.3)], é facilmente assinalado o sinal do carbono carbonílico C-4, já que este é o carbono mais desprotegido.

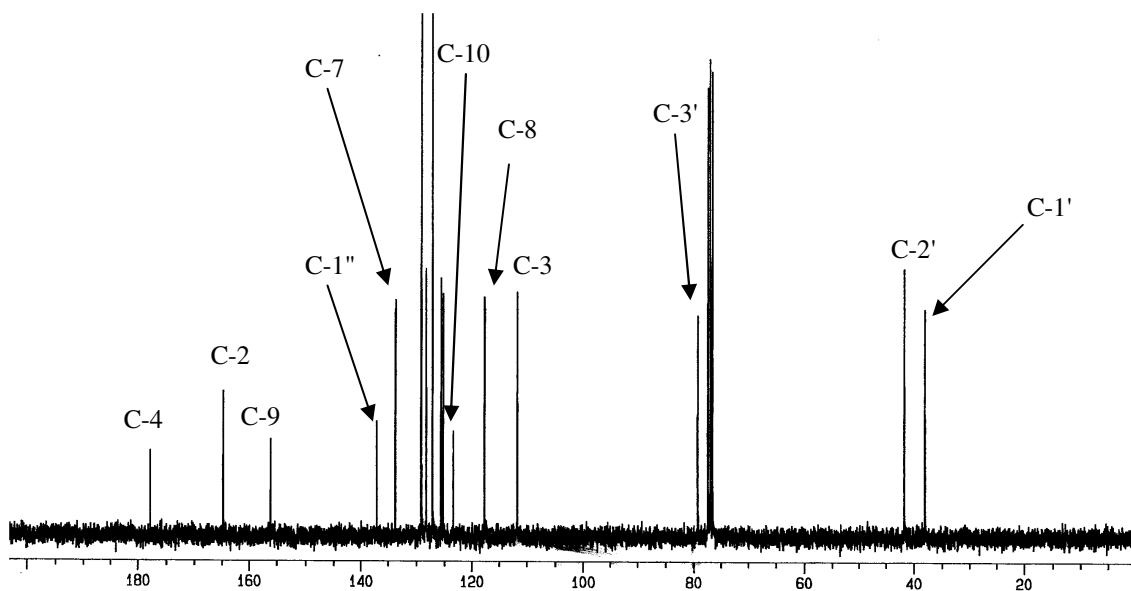


Figura 3.3- Espectro de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).

A obtenção dos espectros de HSQC das 2-(2-aryl-3-nitropropyl)cromonas (**54a-e**) possibilitou o assinalamento inequívoco dos sinais correspondentes à frequência de ressonância dos carbonos protonados. Como exemplo é apresentado o espectro de HSQC do composto (**54a**) (Figura 3.4) e a sua ampliação (Figura 3.5).

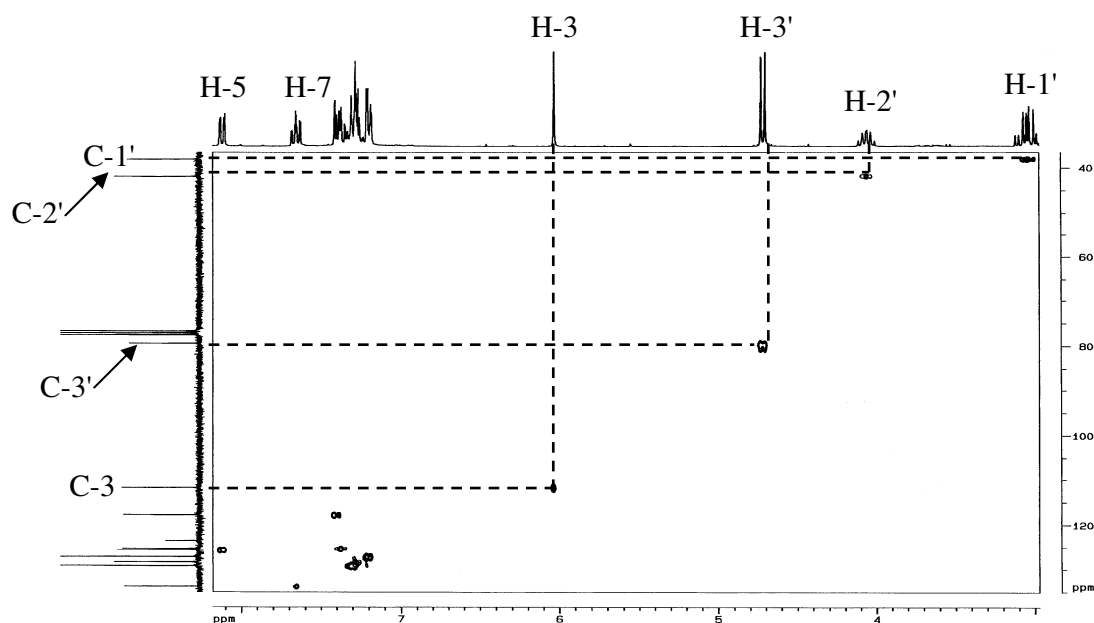


Figura 3.4- Espectro de HSQC de 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).



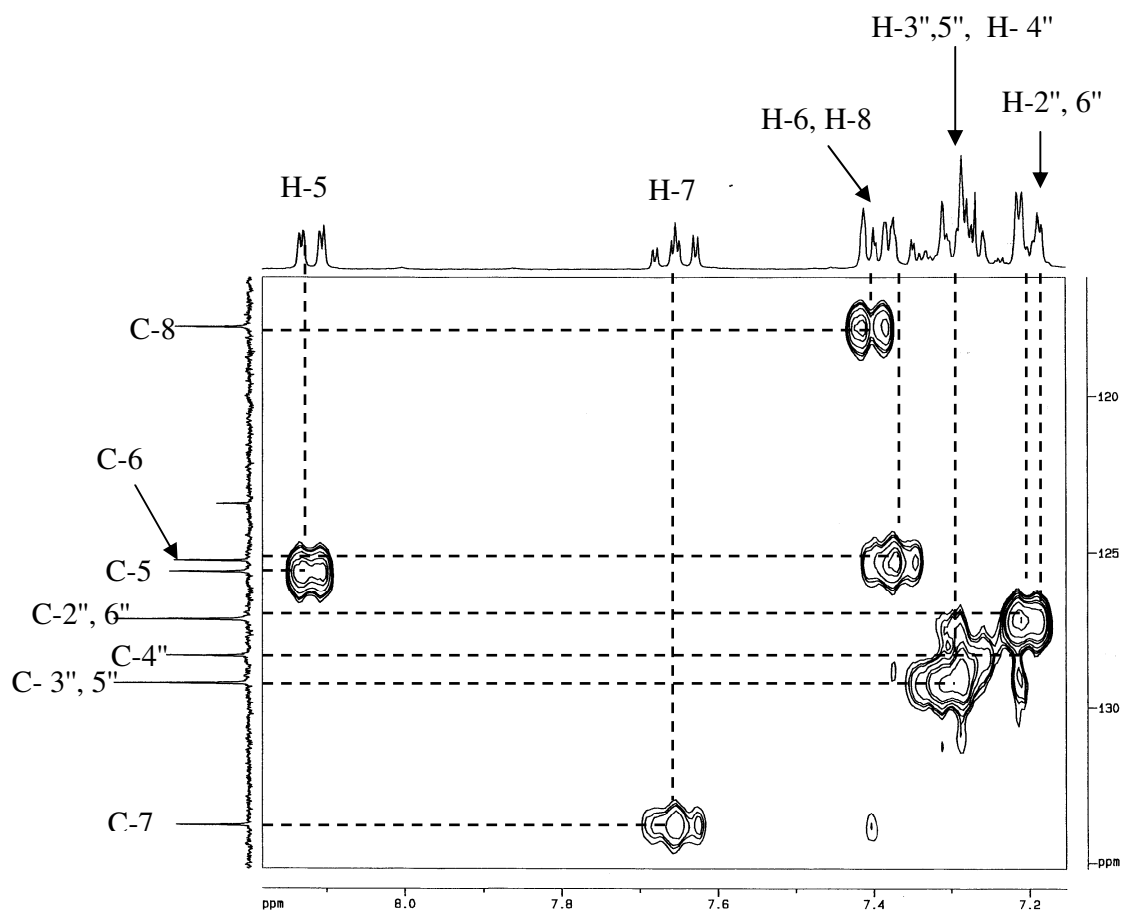


Figura 3.5- Ampliação do espectro de HSQC de 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).

A obtenção dos espectros de HMBC das 2-(2-aryl-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**) possibilitou o assinalamento dos restantes carbonos, os não protonados (C-10, C-9, C-2, C-1"). Apresenta-se o espectro de HMBC ampliado do composto (**54a**), como exemplo (Figura 3.6).

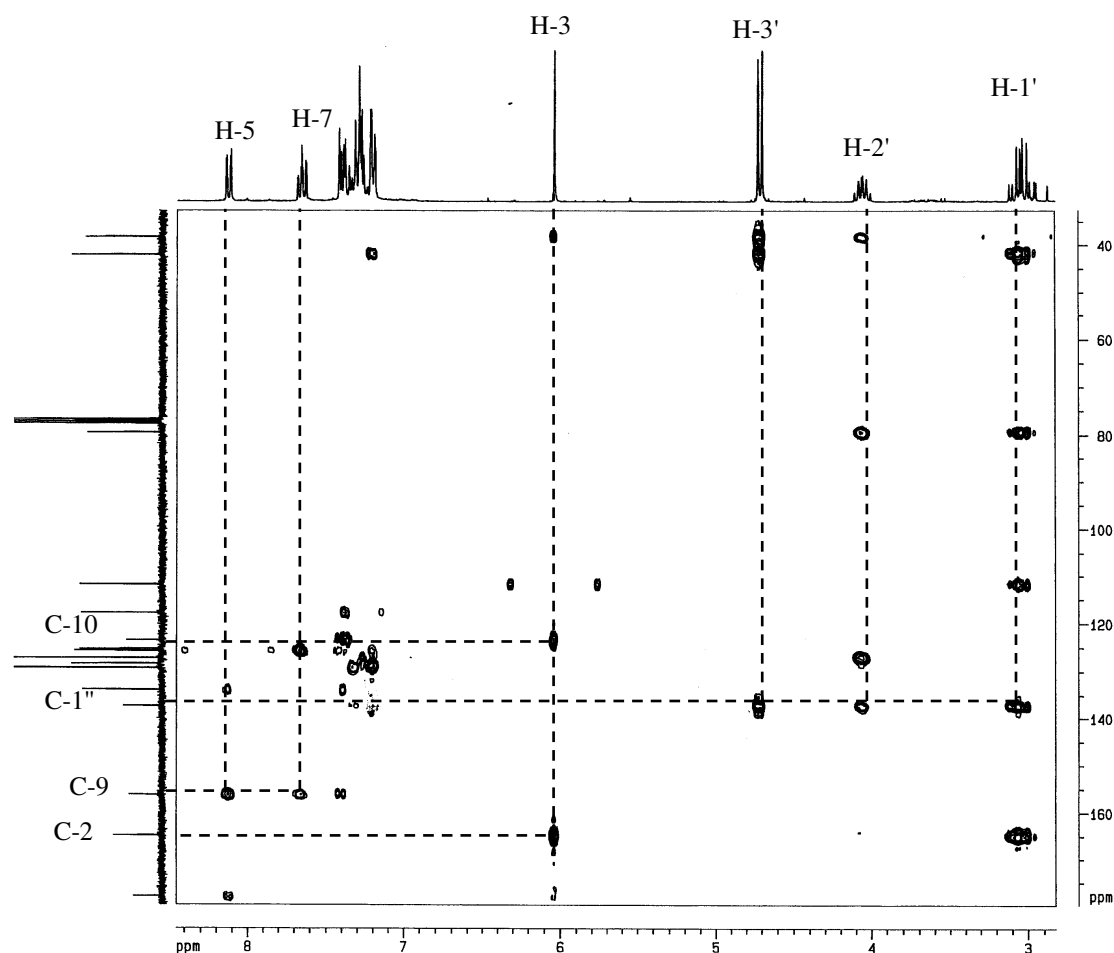


Figura 3.6- Espectro de HMBC 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).

O sinal do próton H-3 apresenta uma correlação a longa distância com os carbonos C-10 e C-2, no entanto o carbono C-2 está mais desprotegido do que o carbono C-10 devido à ligação ao átomo de oxigênio heterocíclico. Assim pode-se identificar o sinal a  $\delta = 123,4$  ppm como sendo o correspondente à frequência de ressonância do carbono C-10 e o sinal a  $\delta = 164,8$  ppm como sendo o correspondente à frequência de ressonância do carbono C-2.

Os prótons H-5 e H-7 apresentam uma correlação a  $^3J$  com o carbono C-9, assim o sinal a  $\delta = 156,2$  ppm corresponde à frequência de ressonância do carbono C-9.

Os sinais dos prótons H-3' e H-1' apresentam uma correlação a  $^3J$  com o carbono C-1'', assim o sinal a  $\delta = 137,1$  ppm corresponde à frequência de ressonância do carbono C-1''.

As frequências de ressonância dos carbonos dos compostos (**54b-f**), são muito semelhantes às do composto (**54a**). (Tabela 3.3).

Tabela 3.2- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN <sup>1</sup>H de 2-(2-*aril*-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**)

	<b>54a</b>	<b>54b (isômero 1)</b>	<b>54b (isômero 2)</b>	<b>54c</b>	<b>54d</b>	<b>54e</b>
<b>H-3</b>	6,04;(s)	6,24;(s)	5,95;(s)	6,03;(s)	6,08;(s)	5,95;(s)
<b>H-5</b>	8,12; dd; <i>J</i> =1,6 e <i>J</i> =7,8 Hz	8,21; dd; <i>J</i> =1,7 e <i>J</i> =8,2 Hz	8,11; dd; <i>J</i> =1,7 e <i>J</i> =7,7 Hz	8,13; dd; <i>J</i> =1,7 e <i>J</i> =7,7 Hz	7,38-7,46; m	----
<b>H-6</b>	7,35-7,41; m	7,45; ddd; <i>J</i> =0,9, <i>J</i> =7,4 e <i>J</i> =8,2 Hz	7,38; dd; <i>J</i> =7,6 e <i>J</i> =7,7 Hz	7,37; dd; <i>J</i> =7,4 e <i>J</i> =7,7 Hz	7,38-7,46; m	6,77; dd; <i>J</i> =0,7 e <i>J</i> =8,3 Hz
<b>H-7</b>	7,65; dt; <i>J</i> =1,6 e <i>J</i> =7,8 Hz	7,73; ddd; <i>J</i> =1,7, <i>J</i> =7,4 e <i>J</i> =7,9 Hz	7,67; ddd; <i>J</i> =1,7, <i>J</i> =7,6 e <i>J</i> =8,2 Hz	7,66; ddd; <i>J</i> =1,7, <i>J</i> =7,4 e <i>J</i> =7,9 Hz	7,38-7,46; m	7,51; t; <i>J</i> =8,3 Hz
<b>H-8</b>	7,35-7,41; m	7,53; dd; <i>J</i> =0,9 e <i>J</i> =7,9 Hz	7,40; d; <i>J</i> =8,2 Hz	7,42; d; <i>J</i> =7,9 Hz	7,38-7,46; m	6,83; dd; <i>J</i> =0,7 e <i>J</i> =8,3 Hz
<b>H-1'</b>	3,00; dd; <i>J</i> =8,7 e <i>J</i> =14,5 Hz 3,09; dd; <i>J</i> =6,6 e <i>J</i> =14,5 Hz	3,01; dq; <i>J</i> =6,9 e <i>J</i> =14,2 Hz	3,13; dq; <i>J</i> =7,1 e <i>J</i> =14,9 Hz	2,96; dd; <i>J</i> =8,9 e <i>J</i> =14,5 Hz 3,06; dd; <i>J</i> =6,4 e <i>J</i> =14,5 Hz	3,03; dd; <i>J</i> =8,7 e <i>J</i> =14,6 Hz 3,15; dd; <i>J</i> =6,6 e <i>J</i> =14,6 Hz	2,99; dd; <i>J</i> =9,1 e <i>J</i> =14,5 Hz 3,09; dd; <i>J</i> =6,1 e <i>J</i> =14,5 Hz
<b>H-2'</b>	4,06; ddt; <i>J</i> =6,6, <i>J</i> =7,6 e <i>J</i> =8,7 Hz	3,87; ddt; <i>J</i> =5,3, <i>J</i> =9,9, e <i>J</i> =14,2 Hz	3,93-3,94; m	4,02; ddt; <i>J</i> =6,4, <i>J</i> =7,6 e <i>J</i> =8,9 Hz	4,17-7,25; m	4,04; ddt; <i>J</i> =6,1, <i>J</i> =7,6 e <i>J</i> =9,1 Hz
<b>H-3'</b>	4,72d; <i>J</i> =7,6 Hz	4,60; dd; <i>J</i> =5,3 e <i>J</i> =12,7 Hz 4,70; dd; <i>J</i> =9,9 e <i>J</i> =12,7 Hz	4,79; dd; <i>J</i> =9,2 e <i>J</i> =13,0 Hz 4,89; dd; <i>J</i> =6,9 e <i>J</i> =13,0 Hz	4,65; dd; <i>J</i> =7,6 e <i>J</i> =12,6 Hz 4,70; dd; <i>J</i> =7,6 e <i>J</i> =12,6 Hz	4,78; dd; <i>J</i> =2,5 e <i>J</i> =7,5 Hz	4,71; d; <i>J</i> =7,6 Hz
<b>H-2'',6''</b>	7,18-7,22; m	7,21-7,24; m	7,07; d; <i>J</i> =7,3 Hz	7,11; d; <i>J</i> =8,7 Hz	8,11-8,13; m	7,17-7,21; m
<b>H-3'',5''</b>	7,26-7,33; m	7,32-7,40; m	7,19-7,23; m	6,82; d; <i>J</i> =8,7 Hz	8,31-8,34; m	7,28-7,35; m
<b>H-4''</b>	7,26-7,33; m	7,32-7,40; m	7,19-7,23; m	----	----	7,28-7,35; m
<b>H-subst.</b>	----	1'-CH <sub>3</sub> ) 1,20; d; <i>J</i> =6,9 Hz	1'-CH <sub>3</sub> ) 1,42; d; <i>J</i> =6,9 Hz	(4''-OCH <sub>3</sub> ) 3,75; s;	----	(5-OH) 12,32; s;

Tabela 3.3-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN  $^{13}\text{C}$  de 2-(2-aryl-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**)

	<b>54a</b>	<b>54b*</b>	<b>54b**</b>	<b>54c</b>	<b>54d</b>	<b>54e</b>
<b>C-2</b>	164,8	169,0	168,8	164,9	163,5	166,1
<b>C-3</b>	111,7	110,6	110,7	111,8	112,1	110,4
<b>C-4</b>	177,8	177,9	177,9	177,8	177,5	183,1
<b>C-5</b>	125,6	125,8	125,7	125,7	125,9	160,7
<b>C-6</b>	125,2	125,5	125,3	125,2	125,6	111,6
<b>C-7</b>	133,8	134,0	133,8	133,8	134,7	135,5
<b>C-8</b>	117,7	118,0	117,7	117,8	117,6	106,8
<b>C-9</b>	156,2	156,3	156,0	156,2	156,2	156,5
<b>C-10</b>	123,4	123,8	123,5	123,5	125,5	110,4
<b>C-1'</b>	38,1	42,5	42,3	38,2	37,8	38,1
<b>C-2'</b>	41,8	47,4	47,5	41,2	41,6	41,8
<b>C-3'</b>	79,3	78,7	77,7	79,7	78,5	79,3
<b>C-1''</b>	137,1	136,6	136,4	128,9	135,0	136,9
<b>C-2'',6''</b>	127,2	127,9	127,7	128,3	128,4	127,2
<b>C-3'',5''</b>	129,2	129,1	128,9	114,6	124,5	129,4
<b>C-4''</b>	128,3	128,4	128,2	159,3	134,1	128,5
<b>H-Subst.</b>	-----	1'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ 16,8	1'- $\underline{\text{C}}\text{H}_3$ 16,1	4''- $\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$ 16,8	-----	-----

\* isómero 1

\*\* isómero 2

## 2.2 Caracterização por espectrometria de massa de 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas

Os espectros de massa das 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas (**54a-e**), apresentam o pico correspondente ao ião molecular o que não acontecia no caso das 1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**), no entanto este não é o pico base. Como exemplo é apresentado o espectro de massa da 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**) (Figura 3.7). No Esquema 3.3 apresenta-se uma possível via de fragmentação para este composto.

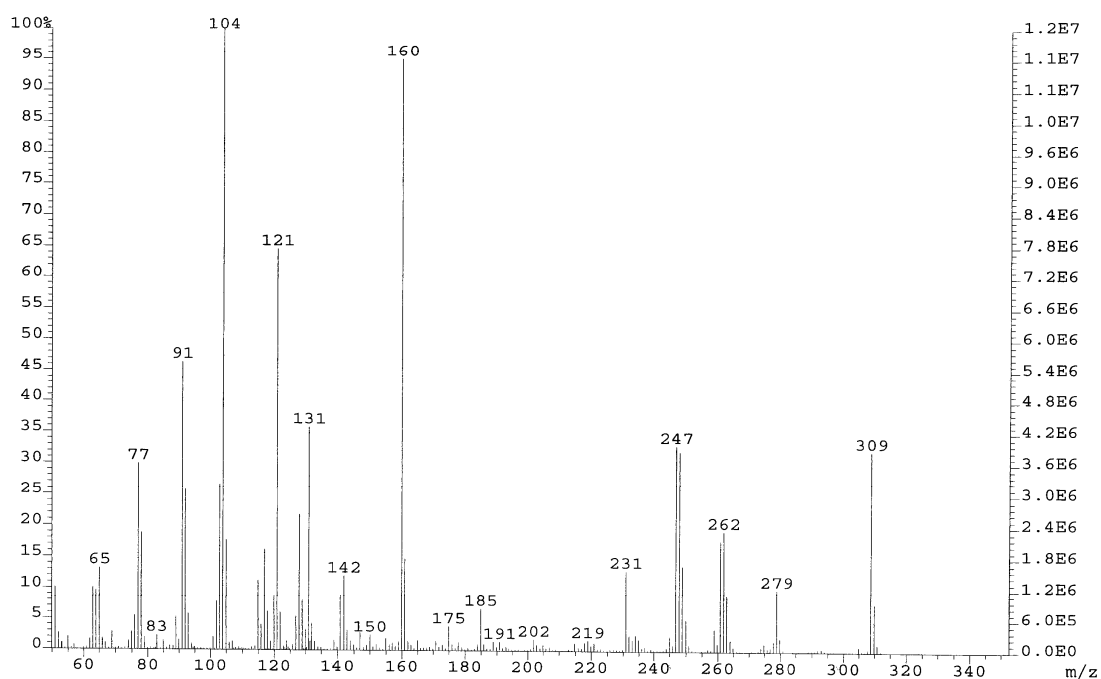
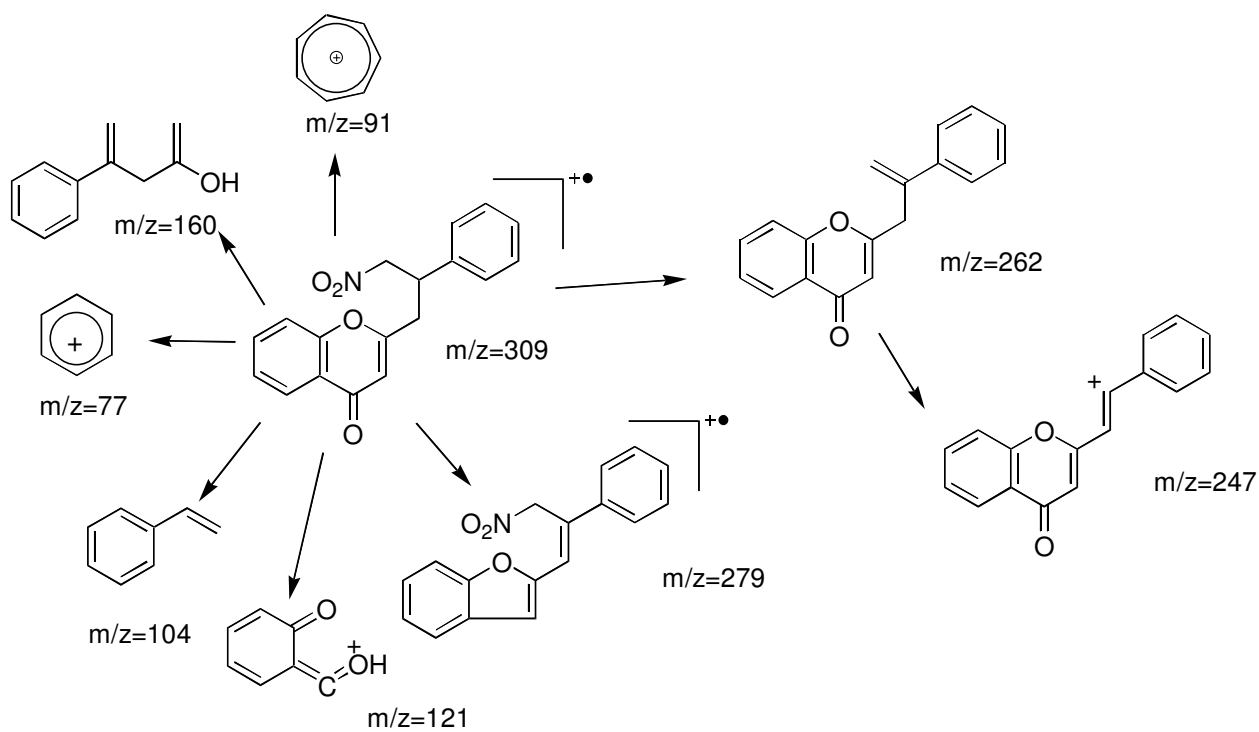


Figura 3.7- Espectro de massa da 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).



Esquema 3.3- Possível via de fragmentação da 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).

## **Capítulo 4**

**Síntese de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona**

**e**

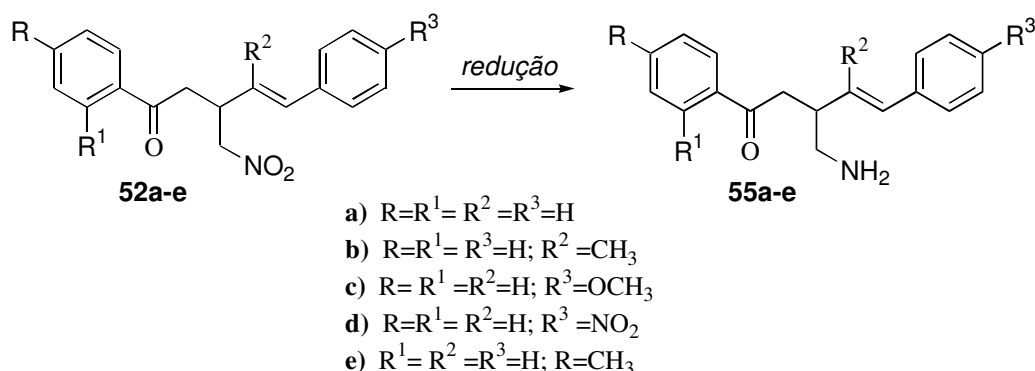
**Síntese de (Z)-4-(4-arilpirrodinil) 2-metilidenil  
2-hidroxifenil cetonas**





## 1 ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE 3-AMINOMETIL-1,5-DIARIL-4-PENTENO-1-ONAS

Um dos objectivos deste trabalho era a síntese de (*E*)-3-aminometil-1,5-diaril-4-penteno-1-onas (**55a-e**), a partir das respectivas (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**) por redução do grupo nitro a amino (Esquema 4.1). Os derivados (**55a-e**) poderiam vir a ser usadas noutras transformações, tendo em conta a reactividade do grupo amino.



Esquema 4.1- Síntese de (*E*)-1,5-difenil-3-aminometil-4-penteno-1-onas (**55a-e**).

Para sintetizar as (*E*)-3-aminometil-1,5-difenil-4-penteno-1-onas (**55a-e**) era necessário encontrar um método eficaz de redução do o grupo nitro das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**), mas que mantivesse a ligação dupla carbono carbono intacta.

Em primeiro lugar tentou-se efectuar a redução do grupo nitro, por tratamento do composto **52a** com uma solução de cloreto de estanho em ácido clorídrico. Os procedimentos descritos<sup>[52][68]</sup> referem que a redução com este sistema de reagentes ocorre a temperaturas na ordem dos 90<sup>0</sup>C, tendo-se tentado a redução do grupo nitro da (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) nestas condições. A mistura reaccional esteve sob aquecimento durante 30 minutos, até ser efectuado o primeiro controlo por TLC, o qual indicou que já não havia composto nitrado no meio reaccional pelo que a reacção foi finalizada. O TLC mostrou a formação de uma mistura complexa da qual foram isolados vários compostos e cujos espectros de RMN não permitiram identificar as estruturas correspondentes.

Tentou-se então, usar o mesmo método mas sem aquecimento, assim a solução foi deixada à temperatura ambiente durante 4 horas, no entanto por TLC verificou-se que não havia reacção. Assim, aqueceu-se a solução a 90<sup>0</sup>C durante 15 minutos ocorreu novamente decomposição, tendo-se abandonado este método.

Tendo em conta os maus resultados resolvemos tentar a redução por tratamento com formato de amónio na presença de paládio. Embora as condições descritas refiram que a reacção necessita temperatura,<sup>[52],[67]</sup> resolveu-se efectuar a reacção à temperatura ambiente tendo em conta a degradação detectada no método anterior. Assim, adicionaram-se 10 equivalentes de formato de amónio e 10% de Pd/C a uma solução de (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) em acetona. Tendo em conta que ao fim de 4 horas não havia alteração aqueceu-se solução a 60<sup>0</sup>C até ao consumo total do composto nitrado, cerca de 5 horas. A purificação e caracterização do produto permitiu verificar que se formou a 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**) com um rendimento de 62% (Figura 4.1).

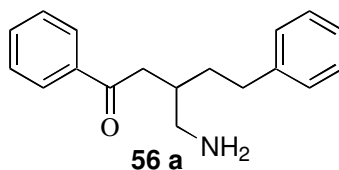
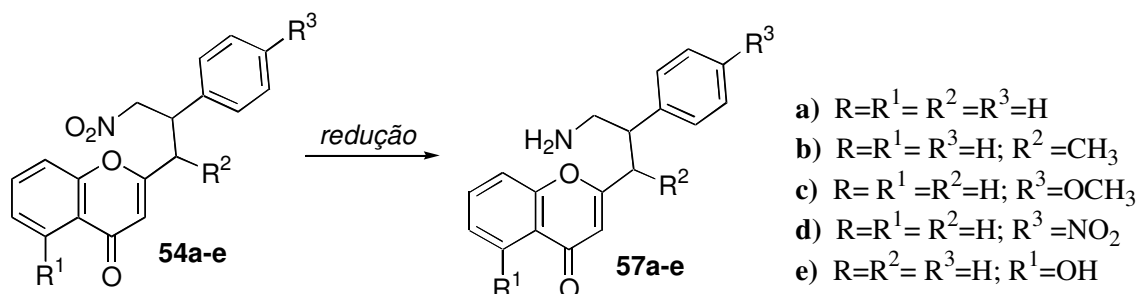


Figura 4.1- Estrutura da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

Como o objectivo era a síntese da (*E*)-1,5-difenil-3-aminometil-4-penteno-1-ona (**55a**) foram efectuadas alterações com o objectivo de evitar a redução da dupla ligação. Assim, foram usadas quantidades inferiores de formato de amónio e aumentou-se o tempo de reacção (cerca de 24 horas), contudo verificou-se que a reacção era incompleta e o produto formado foi sempre a 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

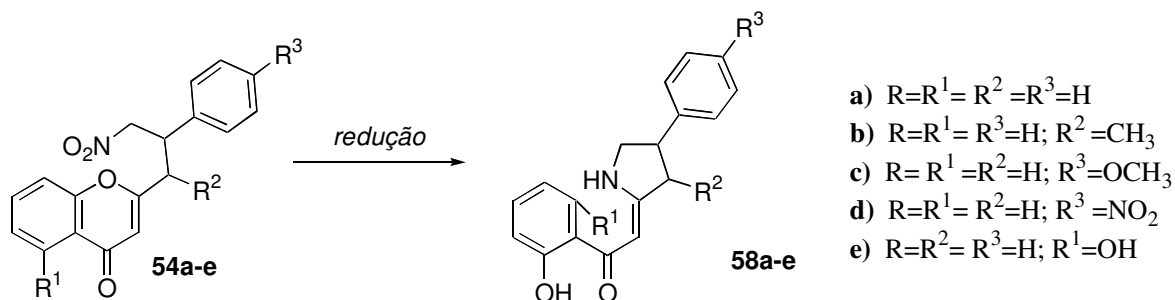
## 2 ESTUDOS SOBRE A SÍNTESE DE 2-(3-AMINOPROPIL-2-ARIL)CROMONAS

Tendo em conta que a ligação dupla do anel heterocíclico das cromonas não é reduzida pelo formato de amónio,<sup>[52]</sup> resolveu-se efectuar a redução do grupo nitro das (*E*)-2-(2-*aril*-2-nitropropil)cromonas (**54a-54e**) (Esquema 4.2).



Esquema 4.2- Síntese de 2-(3-aminopropil-2-*aril*)cromonas (**57a-e**).

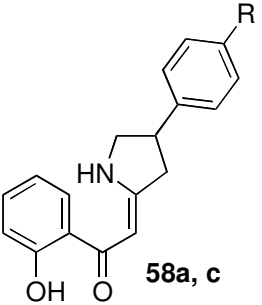
Começou-se pelo tratamento da 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**) com excesso de formato de amónio na presença de paládio. Obteve-se um composto que depois de identificado demonstrou ser a (*Z*)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**) (Esquema 4.3), com um rendimento excelente (Tabela 4.1). Tendo em conta que este tipo de compostos podem apresentar propriedades biológicas interessantes, resolvemos tentar a síntese de todos os derivados (Esquema 4.3).



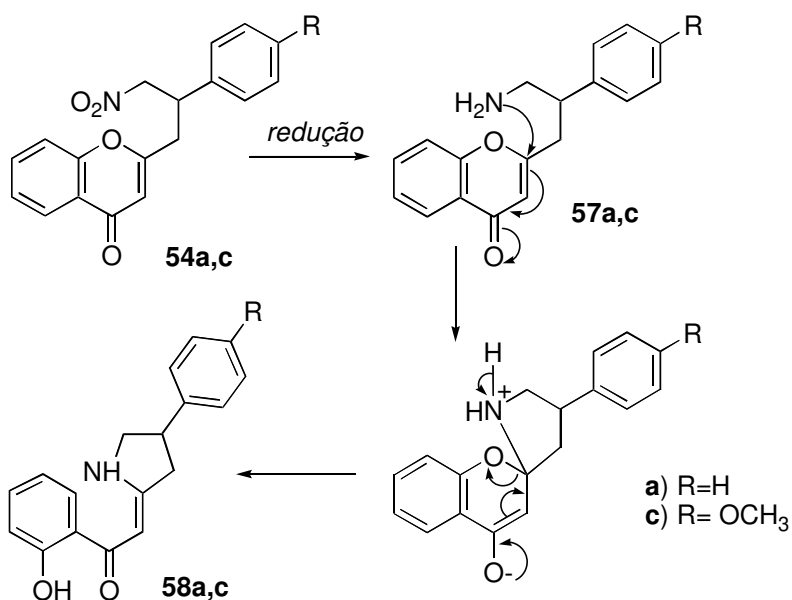
Esquema 4.3-Síntese de (*Z*)-4-(4-*aril*pirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a-e**)

No entanto, só foram obtidos dois derivados de (Z)-4-(4-arylpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (Tabela 4.1). Nos restantes casos embora a análise por TLC da reacção indicasse a presença de um novo composto, este degradava-se durante o processo de purificação. Esta transformação necessita ainda de estudos complementares.

Tabela 4.1- Rendimentos obtidos para a síntese de (Z)-4-(4-arylpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a, c**).

 <p>a) R=H c) R=OCH<sub>3</sub></p>	Compostos	Rendimento (%)
	<b>58a</b>	61
	<b>58c</b>	25

A formação das (Z)-4-difenilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a, c**) pode ser explicada tendo em conta a redução do grupo nitro das 2-(2-aryl-3-nitropropil)cromonas (**54a, c**) dando origem a 2-(3-aminopropil-2-aryl)cromonas (**57a, c**), respectivamente. O grupo amino ataca o carbono C-2 do núcleo de cromona, por um mecanismo semelhante ao que ocorre na reacção de cromonas com hidrazinas <sup>[88]</sup> (Esquema 4.4), originando a abertura do anel heterocíclico da cromona e formação de um anel de pirrolidina.



Esquema 4.4- Mecanismo proposto para a síntese de (Z)-4-(4-arylpirrodinil) 2-metilidenil-2-hidroxifenil cetonas (**58a, c**).

### 3 CARACTERIZAÇÃO ESTRUTURAL

#### 3.1 Caracterização por espectroscopia de RMN de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona

Na figura 4.2 é apresentada a numeração da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

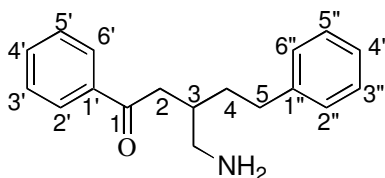


Figura 4.2- Numeração da estrutura de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

O espectro de RMN de <sup>1</sup>H da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**) (Figura 4.3) apresenta sinais característicos da saturação da cadeia alifática e também da presença

do grupo amino (apesar dos sinais destes prótons não surgem no espectro) uma vez que a frequência de ressonância dos prótons da cadeia alifática baixou em comparação com a (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**).

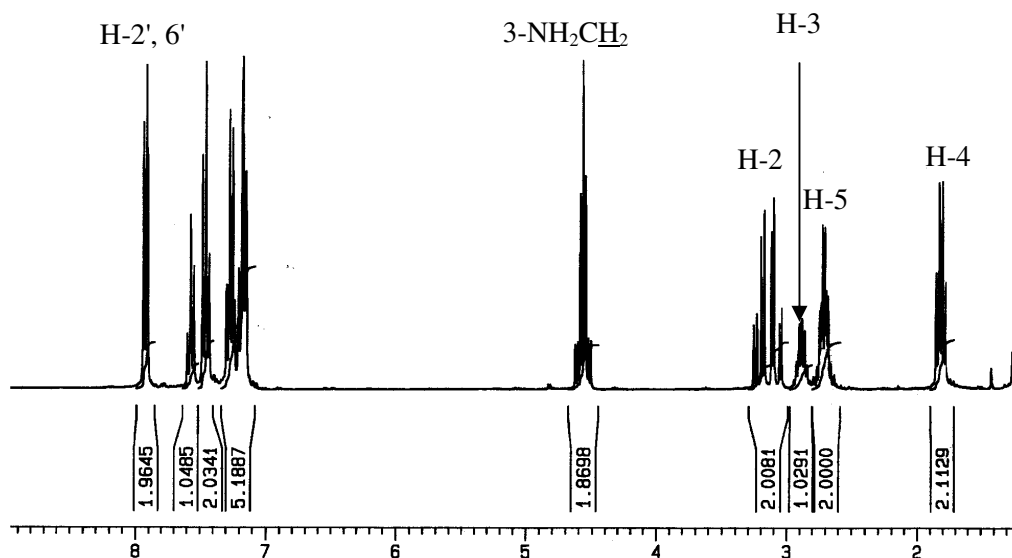


Figura 4.3- Espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

Um dos sinais importantes é o que surge a  $\delta = 1,82$  ppm sob a forma de quarteto e corresponde à frequência de ressonância dos dois prótons H-4 o que indica que a ligação dupla carbono carbono existente na (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) já não está presente no composto (**56a**), consequentemente o sinal que surge entre  $\delta = 2,66$  e  $\delta = 2,77$  ppm corresponde à frequência de ressonância dos dois prótons H-5.

Quanto ao sinal que surge entre  $\delta = 2,87$  e  $2,93$  ppm corresponde à frequência de ressonância do próton H-3, este sinal surge a frequência de ressonância mais baixa do que aparecia na (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**), o que indica que este próton já não sente o efeito desprotector do grupo nitro existente no composto (**52a**).

A  $\delta = 3,08$  e  $3,22$  ppm surgem os sinais correspondentes à frequência de ressonância dos dois prótons H-2, surgindo cada um destes prótons sob a forma de duplo duplete o que indica que estes apresentam constantes de acoplamento diferentes com o próton H-3 ( $J = 5,4$  Hz e  $J = 7,4$  Hz respectivamente), também se consegue detectar o acoplamento geminal ( $J = 18$  Hz).

Nesta zona do espectro de RMN de  $^1\text{H}$ , só falta identificar a frequência de ressonância dos prótons metilénicos do grupo 3-aminometilo, os quais surgem a  $\delta = 4,57$  ppm sob a forma de duplete. Estes dois prótons são quimicamente equivalentes e apresentam acoplamento com o próton H-3.

Quanto à zona aromática os prótons H-2'',6'', H-4'', e H-3'',5'', surgem a frequências de ressonância mais baixas do que os prótons H-2',6', H-4' e H-3',5', devido aos efeitos mesomérico e anisotrópico desprotectores do grupo carbonilo, este efeito faz-se sentir com mais intensidade nos prótons H-2',6' surgindo estes a frequências de ressonância mais altas ( $\delta = 7,92$  ppm).

No espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**) (Figura 4.4) pode-se identificar facilmente o sinal correspondente ao carbono do grupo carbonilo C-1, já que este é o carbono mais desprotegido deste composto.

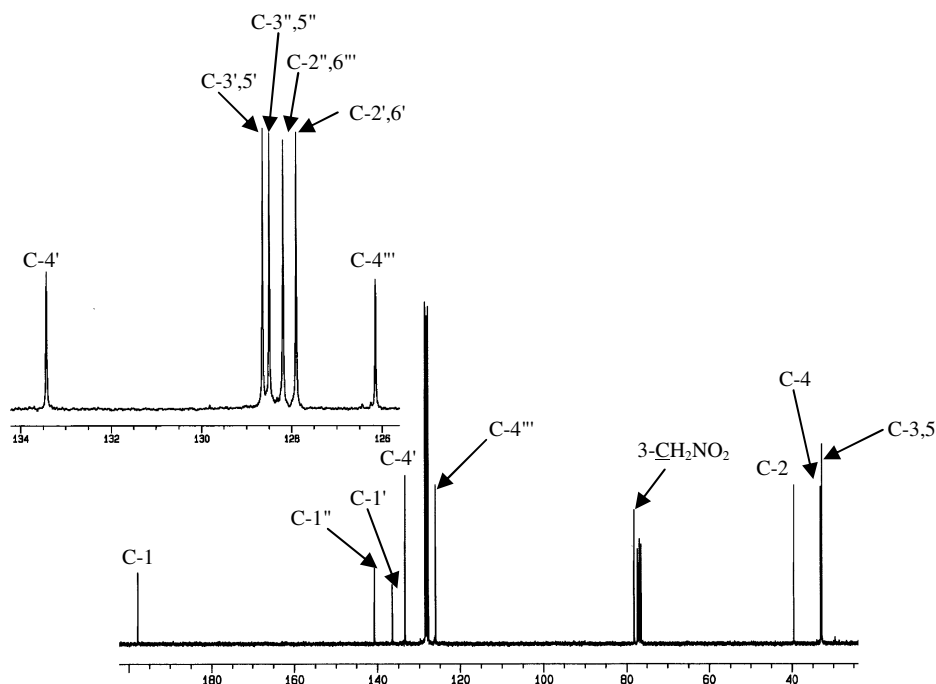


Figura 4.4- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

A obtenção do espectro de HSQC possibilitou o assinalamento inequívoco das frequências de ressonância dos carbonos protonados. Na figura 4.5 é apresentado o espectro de HSQC da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**) onde se pode ver as correlações em  $^1J_{\text{CH}}$  e a ampliação da zona aromática.

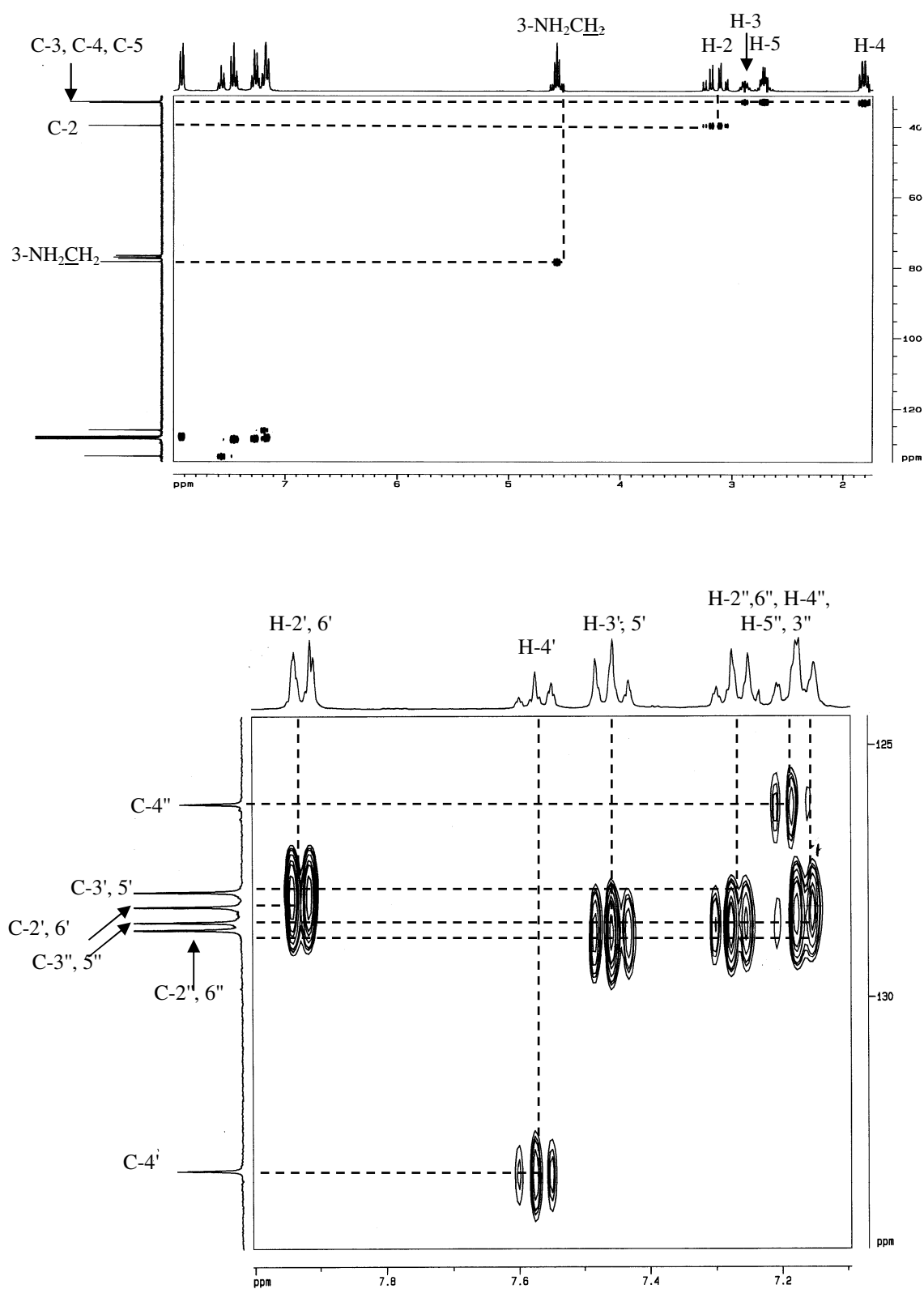


Figura 4.5- Espectro de HSQS da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**) e ampliação da zona aromática.



A análise do espectro HSQC anterior não permitiu distinguir as frequências de ressonância dos carbonos C-3, C-4, C-5, pois estas são muito próximas, mas recorrendo ao espectro de HMBC (Figura 4.6) já é possível efectuar essa distinção, assim como, assinalar os carbonos não protonados.

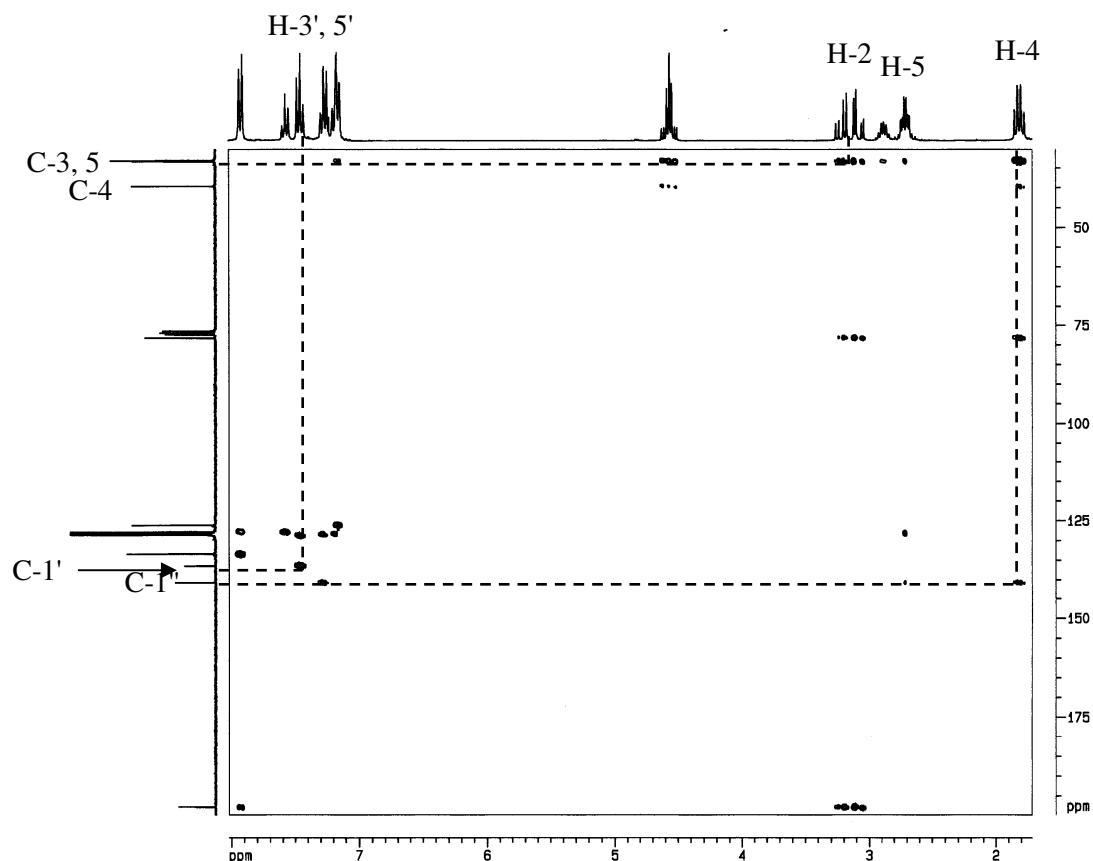


Figura 4.6- Espectro de HMBC da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

Da análise do espectro de HMBC do composto **56a**, pode-se observar-se que o protão H-2 apresenta um acoplamento a  $^3J$  com o sinal que surge a  $\delta = 32,9$  ppm logo este sinal corresponde à frequência de ressonância do carbono C-3. No entanto, verifica-se pelo espectro de HSQC (Figura 4.5) que este sinal corresponde a dois carbonos, assim o sinal que surge a  $\delta = 32,9$  ppm para além de corresponder ao carbono C-3 corresponde também ao carbono C-5, logo o sinal que surge a  $\delta = 33,2$  ppm corresponde á frequência de ressonância do carbono C-4.

O próton H-4 apresenta uma correlação a  $^3J$  com o sinal que surge a  $\delta = 140,7$  ppm logo este sinal corresponde á frequência de ressonância do carbono C-1'.

O sinal que surge a  $\delta = 136,5$  ppm corresponde à frequência de ressonância do carbono C-1'', pois apresenta uma correlação a  $^3J$  com os prótons H-3', 5'.

### 3.2 Caracterização por espectrometria de massa de 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona

O espectro de massa da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**) (Figura 4.7) apresenta o pico correspondente ao ião molecular, o que não acontecia no caso da (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-onas(**52a**). No entanto este pico apresenta uma intensidade muito baixa. O pico base surge a  $m/z = 105$  e corresponde ao ião benzofílo. No Esquema 4.5 apresenta-se uma possível via de fragmentação para este composto.

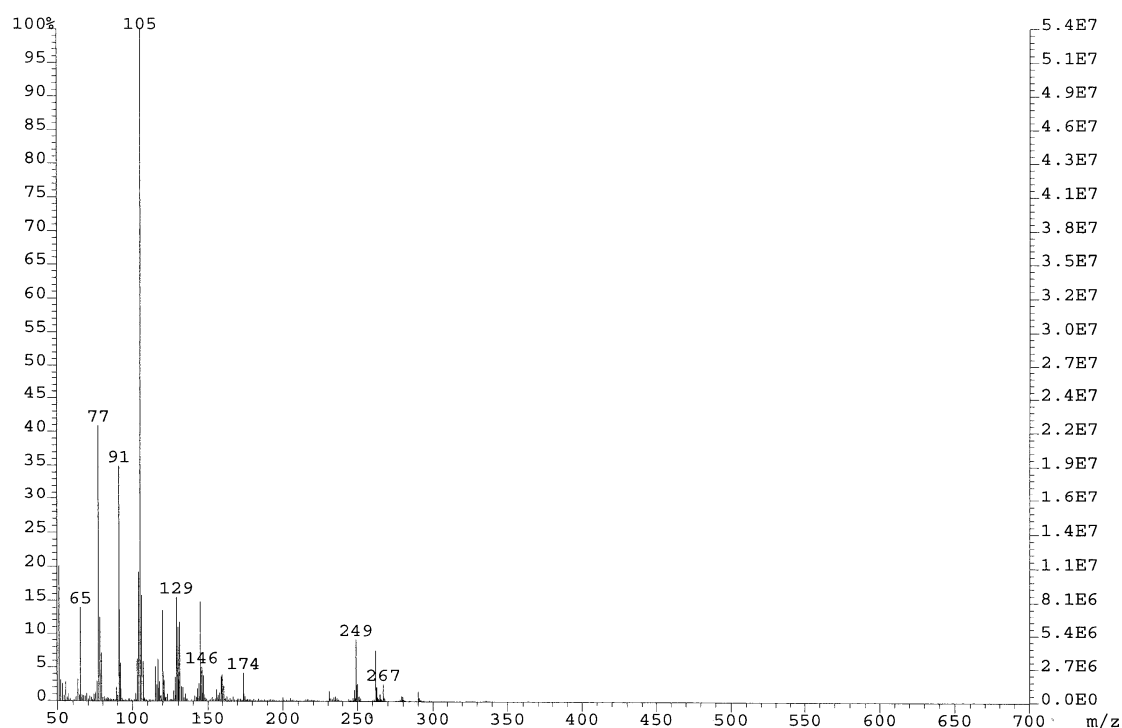
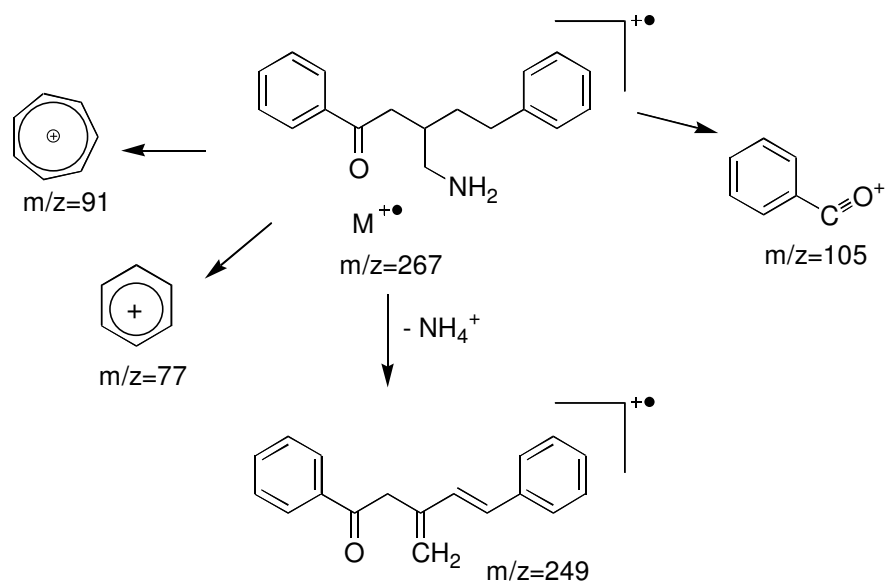


Figura 4.7- Espectro de massa da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).



Esquema 4.5- Possível via de fragmentação da 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**).

### 3.3 Caracterização por espectroscopia de RMN de (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas

Na Figura 4.8 pode-se observar a numeração da estrutura das (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a** e **c**), para uma melhor compreensão dos espectros de RMN.

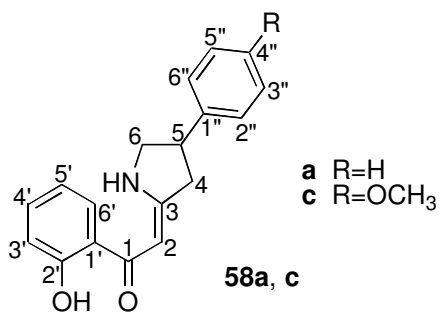


Figura 4.8- Numeração da estrutura das (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2- metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a, c**).

Os espectros de RMN de  $^1\text{H}$  das (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a**, **c**) [por exemplo é apresentado o espectro de RMN de  $^1\text{H}$  da (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil-2-hidroxifenil cetona (**58a**) (Figura 4.9)] apresentam sinais característicos da existência de um grupo hidroxilo e de um grupo amino.

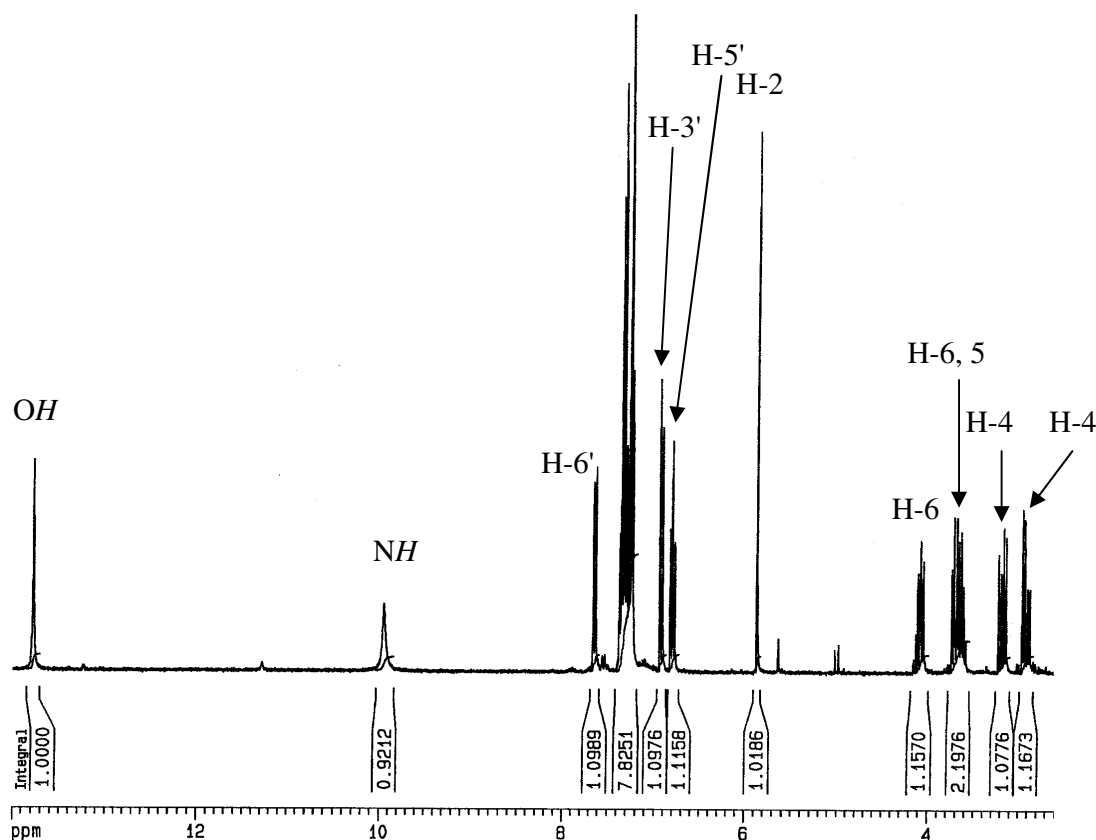


Figura 4.9- Espectro de RMN  $^1\text{H}$  de (Z)-4-fenilpirrodinil-2- metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**).

O sinal que surge a  $\delta = 13,79$  ppm, sob forma de singuleto corresponde à frequência de ressonância do próton do grupo hidroxilo. A elevada frequência de ressonância deste próton é devida à desprotecção causada pela ligação de hidrogénio do grupo hidroxilo com o grupo carbonilo. A  $\delta = 9,95$  ppm surge o sinal correspondente à frequência de ressonância do próton do grupo amino (NH) sob a forma de um singuleto largo.

O carbono C-4 apresenta dois prótons 4Ha e 4Hb estes prótons apresentam frequências de ressonâncias diferentes ( $\delta = 2,93$  e  $3,19$  ppm respectivamente), devido aos

diferentes acoplamentos com o próton H-5 ( $J = 7,3$  Hz) e ao acoplamento geminal ( $J = 17,0$  Hz) pelo que surgem como duplo duplete. O mesmo efeito é observado em relação aos prótons H-6.

Na zona alifática surge também o sinal correspondente ao próton H-5 ( $\delta = 3,64$  ppm), o qual surge na forma de quinteto pois as constantes de acoplamento entre os prótons H-5 e os prótons H-4 e H-6 são todas iguais ( $J = 7,3$  Hz). Nesta zona do espectro surge ainda o sinal correspondente ao próton H-2 na forma de singuleto a  $\delta = 5,87$  ppm.

Quanto à zona aromática o sinal que surge a  $\delta = 6,08$  ppm correspondente à frequência de ressonância do próton H-5'. O sinal que surge a  $\delta = 6,93$  ppm correspondente à frequência de ressonância do próton H-3'.

O próton H-6' é o mais desprotegido ( $\delta = 7,64$  ppm) dos prótons aromáticos devido ao efeito anisotrópico e mesomérico desprotector do grupo carbonilo.

Os prótons H-2'',6'', H-4'' e H-3'',5'' surgem todos a frequência de ressonância semelhantes ( $\delta = 7,24-7,38$  ppm), já que, este anel aromático não contém substituintes, o mesmo não acontece em relação à (Z)-4-(4-metoxifenilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58c**) pois esta apresenta substituição no carbono C-4''. A principal diferença acontece na zona aromática, já que os prótons H-2'',6'' e H-3'',5'', surgem todos a frequência de ressonância diferentes (Tabela 4.2).

Os prótons H-3'',5'', no caso do composto (**58c**), surgem a frequências de ressonâncias mais baixas do que no caso do composto (**57a**) (Tabela 2), esta diferença de comportamento é devido ao efeito protector do grupo metoxilo, substituinte do carbono C-4'', o mesmo acontece em relação aos prótons H-2'',6'' no entanto com menos intensidade (Tabela 4.2).

Pelo espectro de NOESY [como exemplo é apresentado o espectro do composto (**58c**) (Figura 4.10)] pode-se observar que estes compostos (**58a**, **c**) apresentam configuração Z, já que o próton H-2 apresenta proximidade espacial com os prótons H-4a e H-4b.

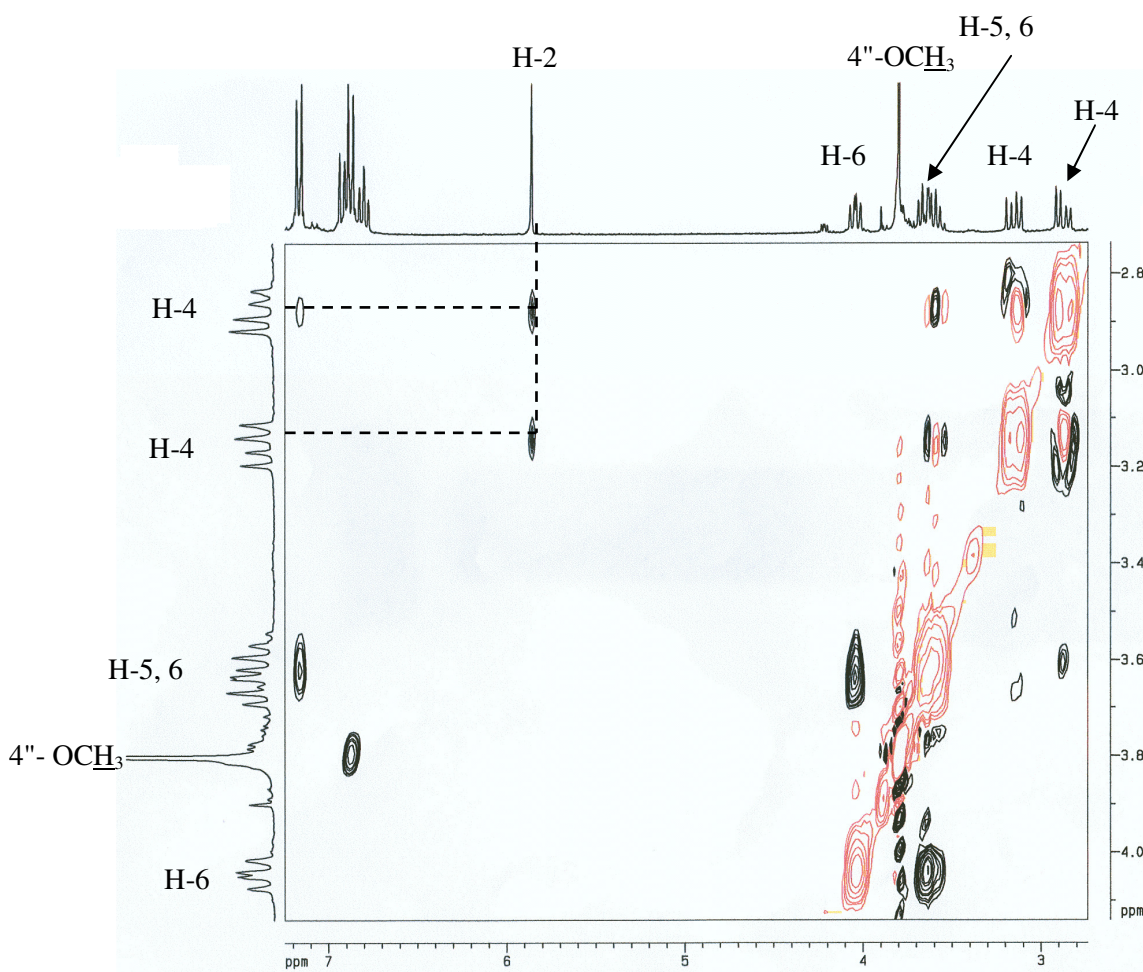


Figura 4.10- Espectro de NOESY da (Z)-4-(4-metoxifenilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58c**).

Os espectros de RMN de  $^{13}\text{C}$  das (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a, c**) [como exemplo é apresentado o espectro do composto (**58a**) (Figura 4.11)], permitiram identificar facilmente o sinal correspondente à frequência de ressonância ao carbono do grupo carbonilo C-1 ( $\delta = 191,3$  ppm) já que este é o mais desprotegido. O sinal correspondente à frequência de ressonância do carbono C-3 surge a  $\delta = 168,6$  ppm, já que este carbono está ligado ao átomo de azoto. O sinal correspondente à frequência de ressonância do carbono C-2' surge a  $\delta = 162,3$  ppm, já que este carbono está ligado a um átomo de oxigênio.

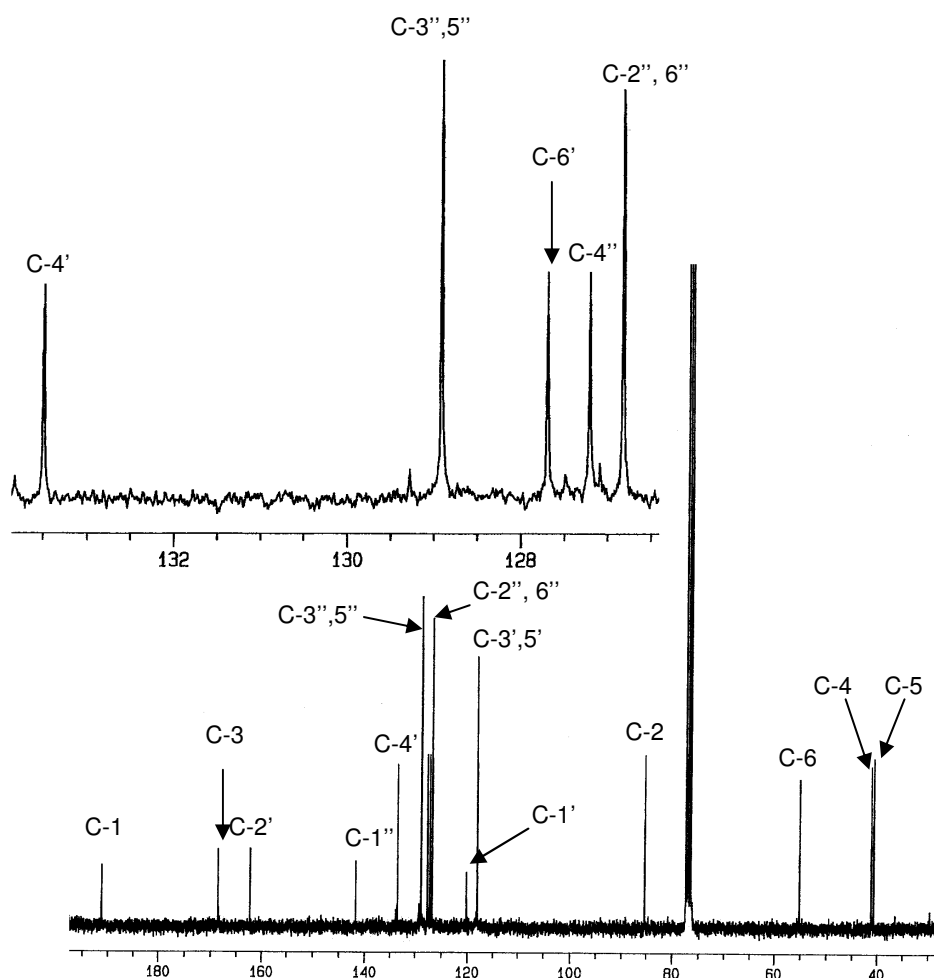


Figura 4.11- Espectro de RMN de  $^{13}\text{C}$  da (Z)-4-fenilpirrodinil-2- metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**) e respectiva ampliação.

A obtenção dos espectros de HSQC possibilitou o assinalamento inequívoco da frequência ressonância dos carbonos protonados. Como exemplo é apresentado o espectro de HSQC do composto (**58a**) e respectiva ampliação (Figura 4.12).

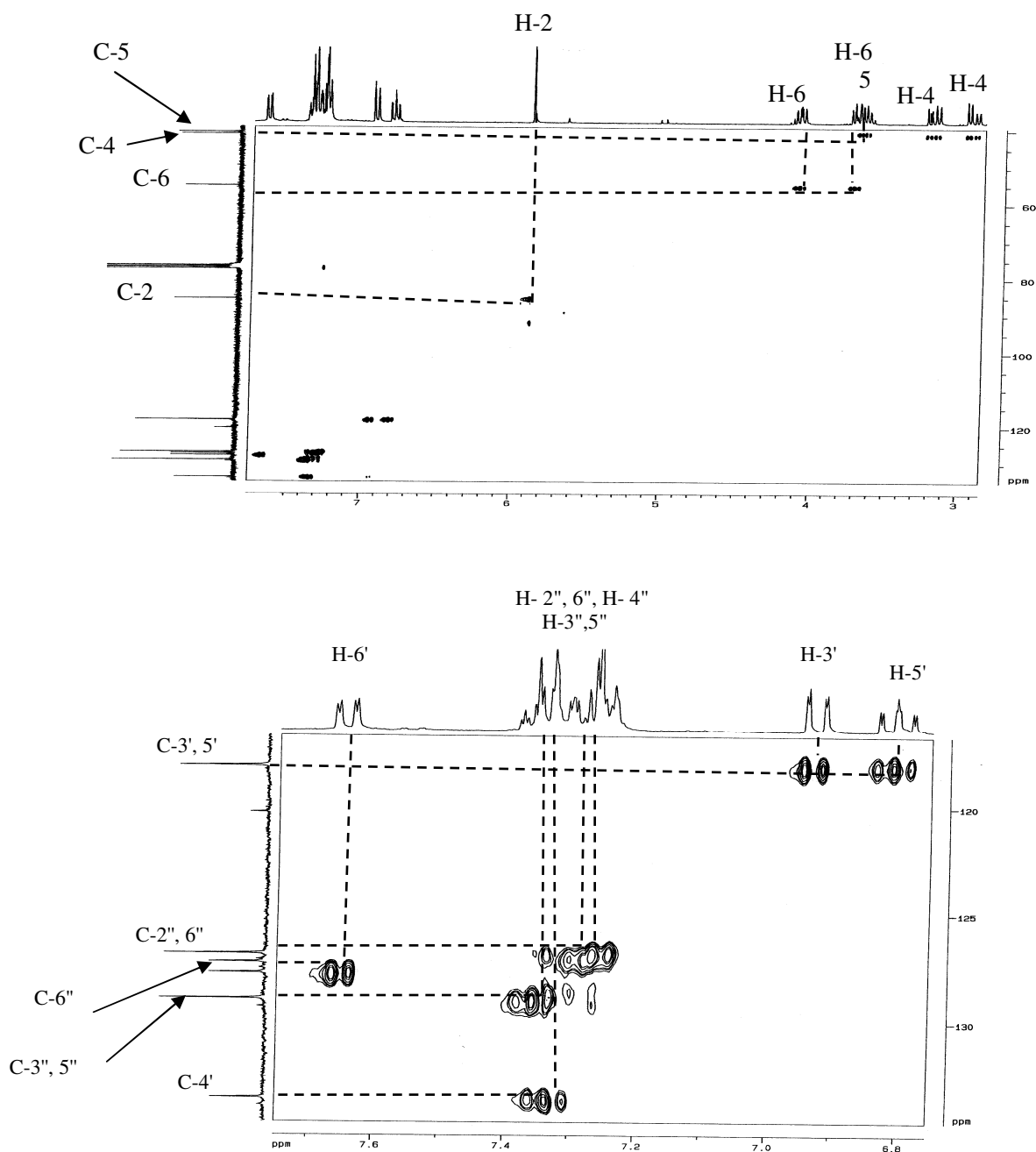


Figura 4.12-Espectro de HSQC de (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**) e respectiva ampliação.

Com a obtenção dos espectros HMBC das (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a**, **c**) de pode-se identificar os carbonos não protonados C-1' e C-1'', que faltavam identificar. Como exemplo é apresentado o espectro de HMBC do composto (**58a**) (Figura 4.13).



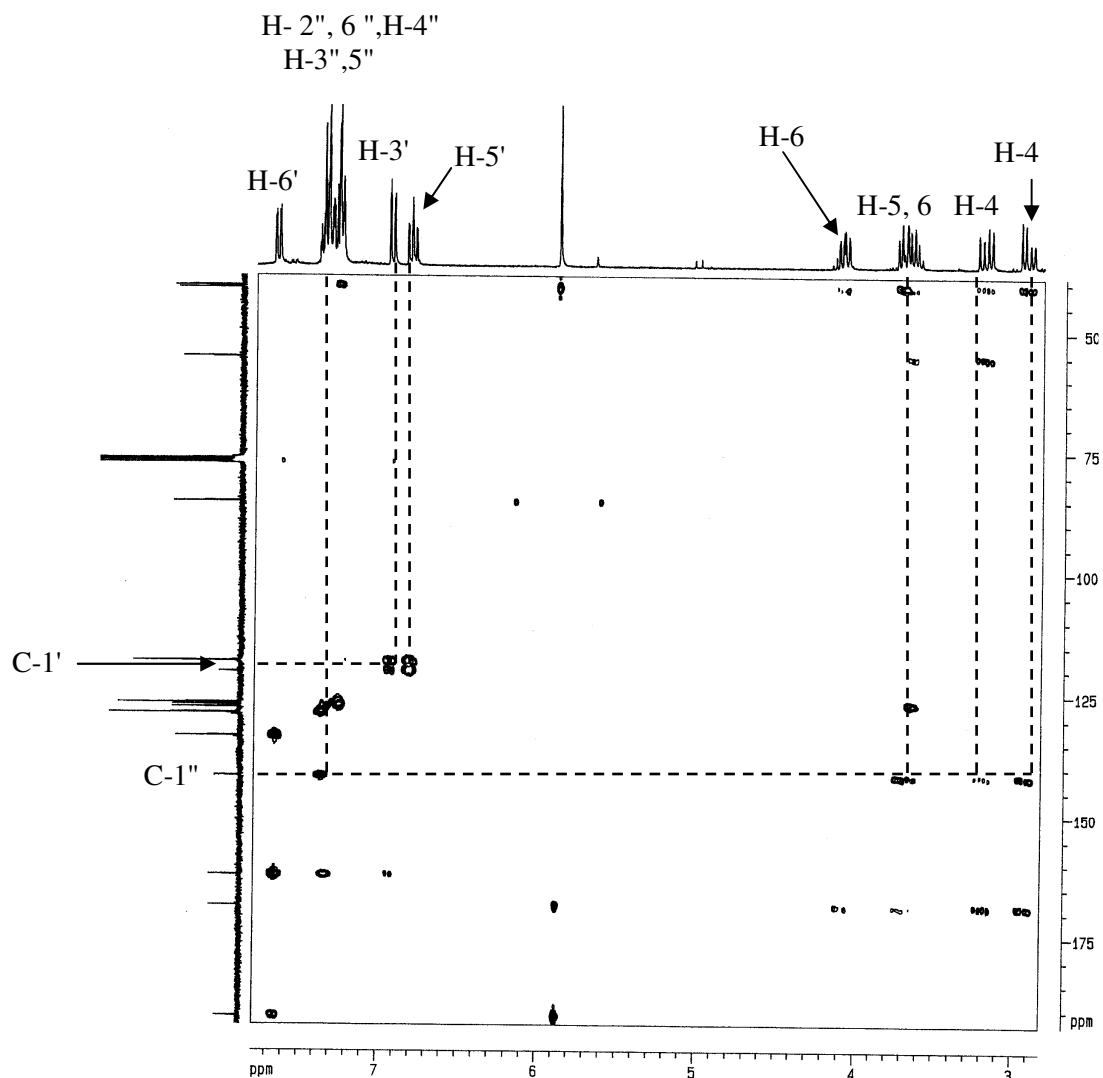


Figura 4.13- Espectro de HMBC de (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**).

O carbono C-1' apresenta uma correlação a  $^3J$  com os prótons H-5', 3', assim o sinal que surge a  $\delta = 120,2$  ppm corresponde à frequência de ressonância do carbono C-1'.

O carbono C-1'' apresenta uma correlação a  $^3J$  com os prótons H-4 e H-6, assim o sinal que surge a  $\delta = 141,8$  ppm corresponde à frequência de ressonância do carbono C-1''.

O carbono C-1'' também apresenta uma correlação a  $^3J$  com os prótons H-3'', 5''.

Tabela 4.2-Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN  $^1\text{H}$  (Z)-4-(4-irilpirodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a** e **c**)

	H-2	H-4 <sup>a</sup>	H-4b	H-5	H-6 <sup>a</sup>	H-6b	H-3'	H-4'	H-5'	H-6'	H-2'', 6''	H-3'', 5''	H-4''	OH	NH	H- subs t.
<b>a</b>	5,87 s	2,93 dd $J=7,3$ e 17,0H z	3,19 dd; $J=7,3$ e 17,0Hz	3,64; Q $J=7,3$ Hz	3,72 dd; $J=7,3$ e 10,3Hz	4,08 dd; $J=7,3$ e 10,3Hz	6,93 dd; $J=1,2$ 8,3Hz	7,24- 7,38m	6,08 ddd $J=1,2$ , $J=7,5$ e 7,8Hz	7,64; dd; $J=1,6$ e 7,8Hz	7,24- 7,38 m	7,24- 7,38 m	7,24- 7,38 m	13,79 s	9,95 s	----
<b>c</b>	5,86 s	dd $J=7,7$ e 16,8H	3,15 dd $J=8,3$ e 16,8Hz	3,59 Q $J=7,6$ Hz	3,66 dd $J=7,6$ e 105Hz	4,04 dd $J=7,6$ e 10,5Hz	6,92 d $J=8,3$ Hz	7,33dt $J=1,5$ e 7,7Hz	6,80 dt $J=0,9$ e 7,6Hz	7,64; dd; $J=1,4$ e 8,0Hz	7,17 d $J=8,6$ Hz	6,88 d $J=8,6$ Hz	----	13,81 s	9,93 s	3,80 s

Tabela 4.3- Desvios químicos (ppm, a partir de TMS) de RMN  $^{13}\text{C}$  (Z)-4-(4-irilpirodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a** e **c**)

	C-1	C-2	C-3	C-4	C-5	C-6	C-1'	C-2'	C-3'	C-4'	C-5'	C-6'	C-1''	C-2'', 6''	C-3'', 5''	C-4''	Subst.
<b>a</b>	191,3	85,4	168,6	41,2	40,7	55,2	120,2	162,3	118,1	133,5	118,1	127,7	141,8	126,8	128,9	127,1	---
<b>c</b>	191,3	85,3	168,8	41,4	40,1	55,2	120,2	162,3	118,1	133,5	118,1	127,7	133,7	127,8	114,2	158,6	55,2

### 3.4 Caracterização por espectrometria de massa de (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas

Os espectros de massa das (Z)-4-(4-arilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas (**58a** e **c**) apresentam o pico correspondente ao íon molecular no caso da (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**) este é o pico base ( $m/z=100\%$ ), no entanto no caso da (Z)-4-(4-metoxifenilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58c**) o pico correspondente ao íon molecular apresenta uma intensidade de 46%, sendo que o pico base é o que apresenta um valor de  $m/z = 121$ . Na Figura 4.14 é apresentado o espectro de massa da (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**) como exemplo. No Esquema 4.6 apresenta-se uma possível via de fragmentação para este composto.

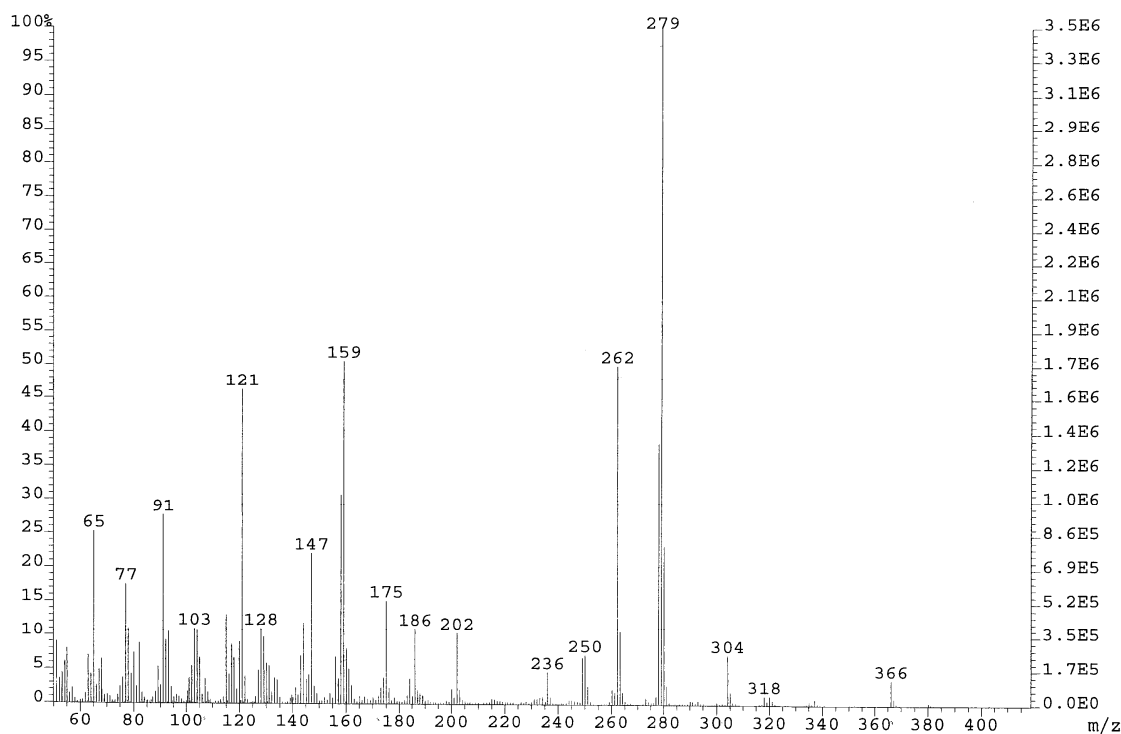
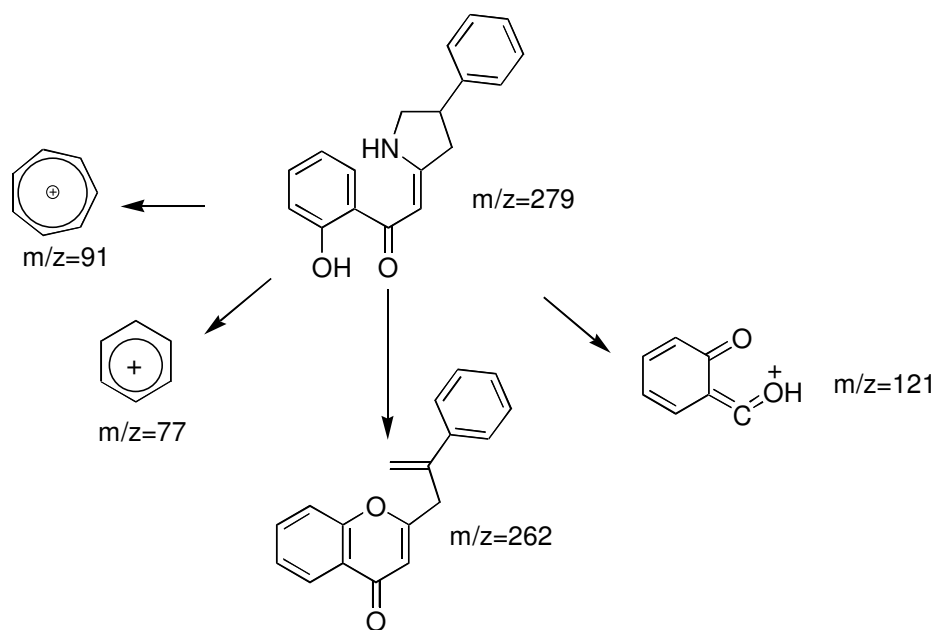


Figura 4.14- Espectro de massa da (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**).



Esquema 4.6- Possível via de fragmentação da (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**).

## **Capítulo 5**

### **Parte experimental**



## 1 REAGENTES E EQUIPAMENTO UTILIZADOS

- Os reagentes utilizados nas transformações estudadas e nas operações de purificação eram analiticamente puros ou foram, sempre que necessário, purificados por destilação.
- A evolução das reacções foi seguida por cromatografia de camada fina (TLC), usando pequenas folhas plastificadas, revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF<sub>254</sub>, Merck, com espessura de 0,25 mm. As placas foram observadas à luz ultravioleta, a  $\lambda$  254 e/ou 366 nm.
- As purificações em cromatografia de camada fina preparativa foram efectuadas em placas de vidro, (20 x 20 cm), previamente revestidas com uma camada de sílica gel 60 GF<sub>254</sub>, Merck, com espessura de 0,5 mm. As placas foram observadas à luz ultravioleta, a  $\lambda$  254 e/ou 366 nm. Os eluentes usados são referidos em cada caso, mencionando-se também a proporção volumétrica dos vários componentes no caso de eluentes mistos.
- As purificações por cromatografia em coluna foram efectuadas em colunas de sílica gel Riedel-Haën, de granulometria 0,032-0,063 mm. As condições de eluição são referidas em cada caso.
- Os espectros de massa de impacto electrónico foram efectuados em espectrómetros AutoSpec Q e M, operando a 70 eV. Os resultados obtidos a partir dos espectros de massa são apresentados em termos de razão massa/carga dos iões correspondentes; entre parêntesis representa-se a intensidade relativa.
- Os espectros de ressonância magnética nuclear de protão (RMN de <sup>1</sup>H), de carbono-13 (RMN <sup>13</sup>C), de estudos bidimensionais de correlação espectroscópica homonuclear (COSY, <sup>1</sup>H/<sup>1</sup>H) e heteronuclear de detecção inversa (HSQC, <sup>1</sup>H/<sup>13</sup>C), e de HMBC, foram efectuados num espectrómetro Bruker Avance 300 (300,13 e 75,47 MHz, para RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, respectivamente) e Avance 500 (500,13 e 125,76 MHz, para RMN <sup>1</sup>H e RMN <sup>13</sup>C, respectivamente). Os espectros foram obtidos em soluções de clorofórmio deuterado, tendo o tetrametilsilano como padrão interno. Na descrição de cada espectro temos desvio químico,  $\delta$  (em ppm); multiplicidade do sinal; constante de acoplamento,  $J$  (em Hz).

- Os valores de pontos de fusão foram obtidos num aparelho Büchi 535 e não foram corrigidos.
- Os cromatogramas de HPLC foram obtidos num cromatografo Gilson com detector Barspec Chrom-A-Scope, coluna quiral Chiralcel OD e com eluente hexano/dioxano (88/12 e 90/10), com caudal de 0,7 ml/min.

## 2 SÍNTESE DE (*E,E*)-CINAMILIDENOACETOFENONAS E DE (*E*)-2-ESTIRILCROMONAS)

### 2.1 Obtenção de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas

As (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-f**) (Figura 5.1) foram obtidas de acordo com os procedimentos descritos na literatura, para a obtenção de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas. A caracterização estrutural destes compostos não é apresentada neste trabalho uma vez que se encontra descrita na literatura. <sup>[64]-[66]</sup>

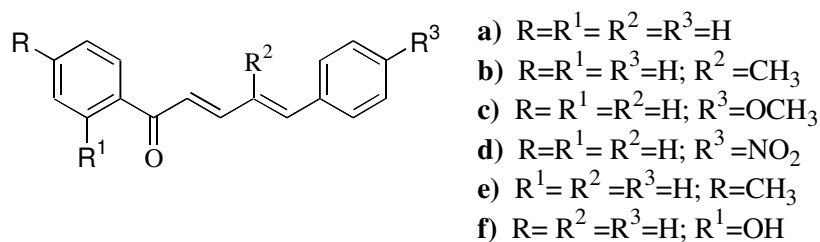


Figura 5.1- Estruturas das (*E, E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-f**) sintetizadas neste trabalho.

Na tabela 5.1 são apresentados os rendimentos da síntese das (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-f**), e respectivos pontos de fusão.



Tabela 5.1- Rendimentos obtidos na síntese de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas (**37a-f**) e respectivos pontos de fusão.

Composto	Ponto de fusão (Lit.) °C	Rendimento (obtido) (%)	Ponto de fusão (obtido) °C
<b>37a</b>	102-103 <sup>[64]</sup>	78	100-101
<b>37b</b>	70-71 <sup>[64]</sup>	77	71-72
<b>37c</b>	113-115 <sup>[66]</sup>	60	114-116
<b>37d</b>	171-173 <sup>[66]</sup>	21	170-171
<b>37e</b>	91-92 <sup>[64]</sup>	78	89-90
<b>37f</b>	154-156 <sup>[65]</sup>	90	153-155

## 2.2 Obtenção de (*E*)-2-estirilcromonas

As (*E*)-2-estirilcromonas (**44a-e**) (Figura 5.2) foram obtidas de acordo com os procedimentos descritos na literatura. A caracterização estrutural destes compostos não é apresentada neste trabalho uma vez que se encontra descrita na literatura.<sup>[65],[68],[79],[80]</sup>

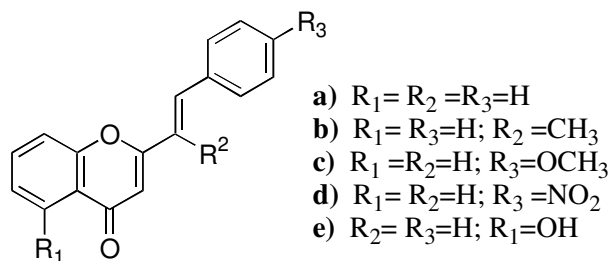


Figura 5.2- Estruturas das (*E*)-2-estirilcromonas (**44a-e**) sintetizadas neste trabalho.

Na tabela 5.2 são apresentados os rendimentos da síntese das (*E*)-2-estirilcromonas (**44a-e**), e respectivos pontos de fusão.

Tabela 5.2- Rendimentos obtidos e existentes para síntese de (*E*)-2-estirilcromonas (**44a-e**) e respectivos pontos de fusão

Composto	Ponto de fusão (Lit.) °C	Rendimento (obtido) (%)	Ponto de fusão (obtido) °C
<b>44a</b>	131-133 <sup>[65]</sup>	80	129-131
<b>44b</b>	117-119 <sup>[65]</sup>	82	116-117
<b>44c</b>	137-138 <sup>[79]</sup>	82	135-136
<b>44d</b>	282-283 <sup>[68]</sup>	88	281-282
<b>44e</b>	171-173 <sup>[80]</sup>	60	169-170

### 3 SÍNTESE DE (*E*)-1,5-DIARIL-3-NITROMETIL-4-PENTENO-1-ONAS

No decorrer deste trabalho foram sintetizadas as (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**) (Figura 5.3), no entanto, como já foi referido anteriormente, foi necessário otimizar o método de síntese.

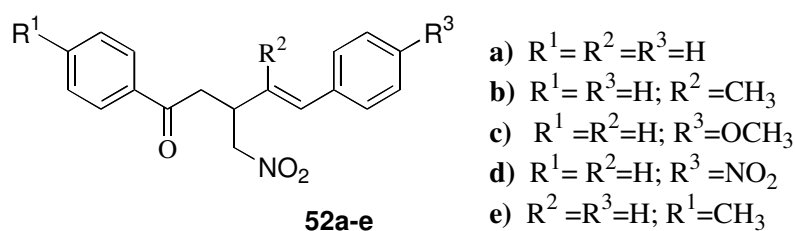


Figura 5.3- Estruturas das 1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas (**52a-e**) sintetizadas neste trabalho.

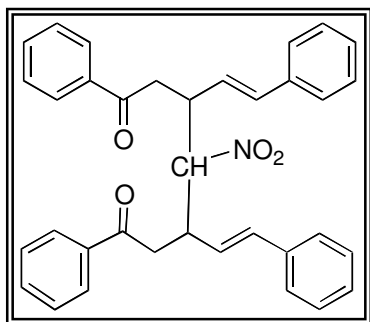
### 3.1 Obtenção de *(E,E)*-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona e [(*E,E*)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil) fenil cetona

A uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**) (0,4 g; 1,71 mmol) em acetonitrilo (6 ml), adicionou-se, a 0°C, nitrometano (0,091 ml; 1,71 mmol) e DBU (1,5 ml; 10,26 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação magnética à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto durante 2 horas.

Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre uma mistura de água e gelo e extraiu-se com clorofórmio (3 x 100 ml), as fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Em seguida foram concentradas num evaporador rotativo obtendo-se um óleo que foi purificado por cromatografia preparativa em camada fina usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/ diclorometano/ metanol na proporção de 57:19:4. Após a purificação, removeu-se o solvente com o auxílio do evaporador rotativo, obtendo-se assim a (*E,E*)-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**) sob a forma de um óleo amarelado com um rendimento de 3% e a [(*E,E*)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil) fenil cetona (**53b**) sob a forma de um sólido branco e com um rendimento de 7%.

#### *(E,E)*-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona (**53a**)

(3%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 3,08 (dd, 1H,  $J$ = 3,2 Hz e  $J$ = 16,8 Hz, H-6a); 3,12 (dd, 1H,  $J$ = 4,3 Hz e  $J$ = 18,1 Hz, H-2a) ; 3,24 (dd, 1H,  $J$ = 8,6 Hz e  $J$ = 16,8 Hz, H-6b); 3,35 (dd, 1H,  $J$ = 8,5 Hz e  $J$ = 18,1 Hz, H-2b); 3,65-3,70 (m, 1H, H-5); 3,69-3,77 (m, 1H, H-3); 5,23 (dd, 1H,  $J$ = 3,7 Hz e  $J$ = 10,6 Hz, H-4); 6,14 (dd, 1H,  $J$ = 9,5 Hz e  $J$ = 15,8 Hz, H- $\alpha'$ ); 6,18 (dd, 1H,  $J$ = 9,6 Hz e  $J$ = 15,8 Hz, H- $\alpha$ ); 6,51 (d, 1H,  $J$ = 15,8 Hz, H- $\beta$ ); 6,58 (d, 1H,  $J$ = 15,8 Hz, H- $\beta'$ ); 7,25-7,37 (m, 10H, H-2'',6'', H-4'', H-3'',5'', H-2''',6''', H-4''', H-3''',5'''); 7,39-7,44 (m, 2H, H-3''', 5'''); 7,44-7,49 (m, 2H, H-3', 5'); 7,51-7,53 (m, 1H, H-4'''); 7,55-7,61 (m, 1H, H-4'); 7,87 (d, 2H,  $J$ = 7,1 Hz, H-2''',6'''); 7,93 (d, 2H,  $J$ = 6,9 Hz, H-2',6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm)= 39,4 (C-6); 40,5 (C-2); 40,7 (C-5); 40,8 (C-3); 91,9 (C-4); 124,0 (C- $\alpha$ ); 125,2 (C- $\alpha'$ ); 124,0 (C-2''',6'''); 126,5 (C-2'',6''); 127,0 (C-4'''); 128,0 (C-4'');

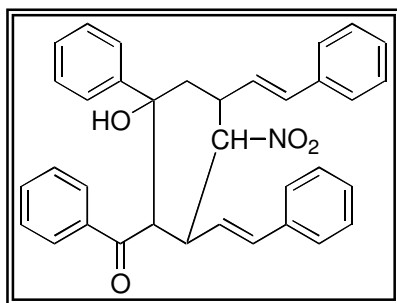
128,04 (C-2',6'); 128,2 (C-2''',6'''); 128,6 (C-3''', 5'''); 128,6 (C-3'',5''); 128,6 (C-3''',5'''); 128,7 (C-3',5'); 133,3 (C-4'''); 133,5 (C-4'); 135,0 (C-β); 135,4 (C-β'); 136,3 (C-1''); 136,4 (C-1'''); 136,5 (C-1'''); 136,7 (C-1'); 197,2 (C-1); 196,9 (C-7).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 482([M<sup>+</sup>-HNO<sub>2</sub>], 2); 363 (2); 318 (3); 248 (3); 227 (4); 207 (2); 175 (11); 144 (19); 128 (12); 119 (18); 105 (100); 91 (62); 77 (39); 63 (4).

**TOF-HRMS:** (C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>); Calculado: 530,2331; analisado: 530,2335.

***[(E,E)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil) fenil cetona (53b)***

(7%), sólido branco, p. f. 212-213 °C..



**RMN de <sup>1</sup>H:** δ (ppm) = 2,00 (ddd, 1H, *J*= 2,5 Hz, *J*= 12,2 Hz e *J*= 14,3 Hz H-3a); 2,19 (dd, 1H, *J*= 4,2 Hz e *J*= 14,3 Hz, H-3b); 3,74-3,82 (m, 1H, H-4); 3,82 (q, 1H, *J*= 10,7 Hz, H-6); 4,15 (d, 1H, *J*= 10,7 Hz, H-1); 4,65 (t, 1H, *J*= 10,7 Hz, H-5); 5,35 (d, 1H, *J*= 2,5 Hz, 2-OH); 5,71 (dd, 1H, *J*= 10,7 Hz e *J*= 15,6 Hz, H-α'); 6,03 (dd, 1H, *J*= 8,8 Hz e *J*= 15,7 Hz, H-α); 6,36 (d, 1H, *J*= 15,6 Hz, H-β'); 6,56 (d, 1H, *J*= 15,7 Hz, H-β); 6,84-6,87 (m, 2H, H-2''', 6'''); 7,07-7,11(m, 3H, H-3''',5''', e H-4'''); 7,37-7,43 (m, 1H, H-4'''); 7,43-7,46 (m, 5H, H-2',6', H-4' e H-3',5'); 7,55-7,58 (m, 2H, H-2'', 6'').

**RMN de <sup>13</sup>C:** δ (ppm) = 40,9 (C-4); 43,9 (C-3); 45,6 (C-6); 53,0 (C-1); 74,3 (C-2); 94,0 (C-5); 123,8 (C-α'); 124,4 (C-2' 6'); 126,3 (C-2''', 6'''); 126,4 (C-2'',6''); 126,6 (C-α); 127,4 (C-4'); 127,8 (C-4'''); 127,9 (C-4''); 128,0 (C-3''',5'''); 128,2 (C-2''', 6''); 128,42; 128,48; 128,54; (6C; C-3',5'; C-3'',5'' e C-3''',5'''); 133,5 (C-β); 133,6 (C-4''); 135,5 (C-β'); 135,7 (C-1'''); 136,3 (C-1''); 137,7 (C-1'''); 144,6 (C-1'); 205,0 (C=O).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 348 (5); 149 (3); 128 (16); 105 (51); 83 (100).

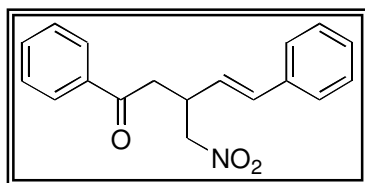
**TOF-HRMS:** (C<sub>35</sub>H<sub>31</sub>NO<sub>4</sub>, [M+H]<sup>+</sup>); Calculado: 530,2311; analisado: 530,2331.

### 3.2 Obtenção de (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona

A uma solução de (*E,E*)-cinamilidenoacetofenona (**37a**) (0,4 g; 1,71 mmol) em acetonitrilo (6 ml), adicionou-se, a 0°C, nitrometano (0,55 ml; 10,26 mmol) e DBU (1,5 ml; 10,26 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação magnética à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto durante 30 minutos. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre uma mistura de água e gelo e extraiu-se com clorofórmio (3 x 100 ml), as fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Em seguida foram concentradas num evaporador rotativo obtendo-se um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/diclorometano na proporção de 2:1. Após a purificação, removeu-se o solvente com o auxílio do evaporador rotativo, obtendo-se assim a (*E*)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) sob a forma de um óleo amarelado e com um rendimento de 76%.

#### (*E*)-1,5-Difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**)

(76%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm)= 3,31 (d, 2H,  $J$ = 6,5 Hz, H-2); 3,76 (tq, 1H,  $J$ = 6,5 Hz e  $J$ = 7,5 Hz, H-3); 4,62 (dd, 1H,  $J$ = 7,5 Hz e  $J$ = 12,1 Hz, 3-CH<sub>2</sub> a); 4,73 (dd, 1H,  $J$ = 6,5 Hz e  $J$ =12,1 Hz, 3-CH<sub>2</sub> b); 6,17 (dd, 1H,  $J$ = 7,5 Hz e  $J$ =15,8 Hz, H-4); 6,58 (d, 1H,  $J$ = 15,8 Hz, H-5); 7,19-7,35 (m, 5H, H-2'',6'', H-4'' e H-3'', 5''); 7,49 (t, 2H,  $J$ =6,9 Hz, H-3', 5'); 7,60 (t, 1H,  $J$ =6,9 Hz, H-4'); 7,96 (d, 2H,  $J$ =6,9 Hz, H-2', 6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm)= 37,3 (C-3); 40,3 (C-2); 78,7 (3-CH<sub>2</sub>); 126,4 (C-2'',6''); 126,5 (C-4); 127,9 (C-4''); 128,0 (C-2',6'); 128,5 (C-3'', 5''); 128,7 (C-3',5'); 133,4 (C-5); 133,6 (C-4'); 136,1 (C-1''); 136,4 (C-1'); 197,0 (C-1).

**EM (IE) m/z (int. rel.):**; 248 ( $[\text{M}^+ - \text{HNO}_2]$ , 16); 143 (6); 128 (45); 105 (100); 91 (10); 77 (44); 65 (2).

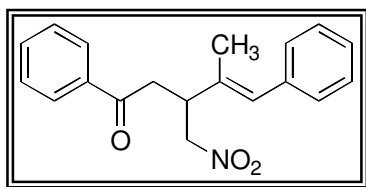
**FAB-HRMS:** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_3$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ); Calculado: 318,1106; Analisado: 318,1092.

### 3.3 Obtenção de (E)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas

Estes compostos foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese de (E)-1,5-difenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**).

#### (E)-1,5-Difenil-4-metil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52b**)

(59%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 1,91 (d, 3H,  $J$  = 1,7 Hz, 4- $\text{CH}_3$ ); 3,21 (dd, 1H,  $J$  = 7,7 Hz e  $J$  = 17,2 Hz, H-2a); 3,34 (dd, 1H,  $J$  = 5,7 Hz e  $J$  = 17,2 Hz, H-2b); 3,73 (tt, 1H,  $J$  = 5,7 Hz e  $J$  = 7,7 Hz, H-3); 4,58 (dd, 1H,  $J$  = 7,7 Hz e  $J$  = 11,9 Hz, 3- $\text{CH}_2$ a); 4,70 (dd, 1H,  $J$  = 5,7 Hz e  $J$  = 11,9 Hz, 3- $\text{CH}_2$ b); 6,41 (s, 1H, H-5); 7,16 (d, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, H-2'', 6''); 7,22 (t, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, H-4''); 7,29 (t, 1H,  $J$  = 7,0 Hz, H-3'', 5''); 7,48 (t, 2H,  $J$  = 7,6 Hz, H-3', 5'); 7,59 (t, 1H,  $J$  = 7,6 Hz, H-4'), 7,96 (d, 2H,  $J$  = 7,6 Hz, H-2', 6').

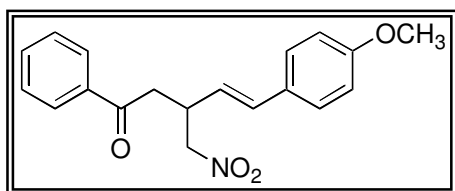
**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 15,3 (4- $\text{CH}_3$ ); 39,2 (C-2); 42,9 (C-3); 77,7 (3- $\text{CH}_2$ ); 126,7 (C-4''); 128,0 (C-2', 6''); 128,0 (C-3'', 5''); 128,7 (C-3', 5'); 128,8 (C-2'', 6''); 128,9 (C-5); 133,5 (C-4'); 134,7 (C-4); 136,3 (C-1''); 136,8 (C-1'); 197,1 (C-1).

**EM (IE)  $m/z$  (int. rel.):** .: 262 ( $[\text{M}^+ - \text{HNO}_2]$ , 4); 171 (2); 157 (10); 142 (69); 129 (17); 115 (12); 105 (100); 91 (14); 77 (41); 65 (3).

**FAB-HRMS:** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ); Calculado: 332,1263; Analisado: 332,1253.

#### (E)-1-Fenil-5-(4-metoxifenil)-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52c**)

(51%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 3,29 (d, 2H,  $J$  = 6,3 Hz, H-2); 3,73 (tq, 1H,  $J$  = 6,3 Hz e  $J$  = 7,7 Hz, H-3); 3,80 (s, 3H, 4''- $\text{OCH}_3$ ); 4,60 (dd, 1H,  $J$  = 7,7 Hz e  $J$  = 12,0 Hz, 3- $\text{CH}_2$ a); 4,71 (dd, 1H,  $J$  = 6,3 Hz, e  $J$  = 12,0 Hz, 3- $\text{CH}_2$ b); 6,01 (dd, 1H,  $J$  = 7,7 Hz e  $J$  = 15,8 Hz, H-4); 6,52 (d, 1H,  $J$  = 15,8 Hz, H-5); 6,83 (d, 2H,  $J$  = 8,8 Hz, H-3'', 5''); 7,26 (d, 2H,  $J$  = 8,8 Hz, H-2'', 6''); 7,48 (t, 2H,  $J$  = 7,6 Hz, H-3', 5'); 7,60 (t, 1H,  $J$  = 7,6 Hz, H-4'); 7,96 (d, 2H,  $J$  = 7,6 Hz, H-2', 6').

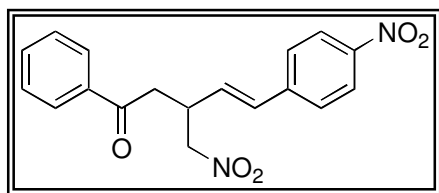
**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 37,4 (C-3); 40,4 (C-2); 55,3 (4"-OCH<sub>3</sub>); 78,9 (3-CH<sub>2</sub>); 114,0 (C-3", 5"); 124,2 (C-4); 127,6 (C-2", 6"); 128,0 (C-2',6'); 128,8 (C-3',5'); 128,9 (C-1"); 132,8 (C-5); 133,6 (C-4'); 136,5 (C-1'); 159,5 (C-4"); 197,2 (C-1).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 325 (M<sup>+</sup>, 2); 278 (42); 250 (2); 173 (12); 159 (52); 144 (7); 129 (6); 115 (11); 105 (100); 91 (9); 77 (47).

**FAB-HRMS:** (C<sub>19</sub>H<sub>19</sub>NO<sub>4</sub>, [M+Na]<sup>+</sup>); Calculado: 348,1213; Analisado: 348,1199.

**(E)-1-Fenil-5-(4-nitrofenil)-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (52d)**

(29%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 3,34 (d, 2H,  $J$  = 6,2 Hz, H-2); 3,82 (tq, 1H,  $J$  = 6,2 Hz e  $J$  = 7,5 Hz, H-3); 4,66 (dd, 1H,  $J$  = 7,5 Hz e  $J$  = 12,3 Hz, 3-CH<sub>2</sub>a); 4,75 (dd, 1H,  $J$  = 6,2 Hz e  $J$  = 12,3 Hz, 3-CH<sub>2</sub>b); 6,38 (dd, 1H,  $J$  = 7,5 Hz e  $J$  = 15,9 Hz, H-4); 6,66 (d, 1H,  $J$  = 15,9 Hz, H-5); 7,47 (d, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, H-2", 6"); 7,50 (t, 2H,  $J$  = 7,5 Hz, H-3', 5'); 7,61 (t, 1H,  $J$  = 7,0 Hz, H-4'); 7,96 (d, 2H,  $J$  = 7,5 Hz, H-2', 6'); 8,17 (d, 2H,  $J$  = 7,0 Hz, H-3", 5").

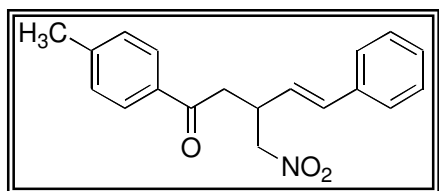
**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 37,3 (C-3); 40,0 (C-2); 78,4 (3-CH<sub>2</sub>); 124,0 (C-3", 5"); 127,1 (C-2", 6"); 128,0 (C-2',6'); 128,9 (C-3',5'); 131,6 (C-4,5); 133,8 (C-4'); 136,2 (C-1'); 142,5 (C-1"); 147,2 (C-4"); 196,6 (C-1).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 341 ([M<sup>+</sup>+H, 14]); 331 (8); 326 (7); 280 (20); 279 (9); 277 (100); 266 (10); 223 (8); 221 (16).

**TOF-HRMS:** (C<sub>18</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O<sub>5</sub>, [M+H]<sup>+</sup>); Calculado: 341,1137; Analisado: 341,1150.

**(E)-5-Fenil-1-(4-metilfenil)-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (52e)**

(68%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 2,42 (s, 3H, 4'-CH<sub>3</sub>); 3,27 (d, 2H,  $J$  = 6,2 Hz, H-2); 3,74 (tq, 1H,  $J$  = 6,2 Hz e  $J$  = 7,5 Hz, H-3); 4,60 (dd, 1H,  $J$  = 7,5 Hz e  $J$  = 12,1 Hz, 3-CH<sub>2</sub>a); 4,72 (dd, 1H,  $J$  = 6,2 Hz e  $J$  = 12,1 Hz, 3-CH<sub>2</sub>b); 6,16 (dd, 1H,  $J$  = 7,5 Hz e  $J$  = 15,9 Hz, H-4); 6,57 (d, 1H,  $J$  = 15,9 Hz, H-5); 7,25-7,32 (m, 7H, H-3', 5', H-2", 6", H-4' e H-3", 5"); 7,85 (d, 2H,  $J$  = 8,3 Hz, H-2',6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 21,7 (4'- $\underline{\text{CH}}_3$ ); 37,4 (C-3); 40,2 (C-2); 78,8 (3- $\underline{\text{CH}}_2$ ); 126,4 (C-2'', 6''); 126,6 (C-4); 127,9 (C-4''); 128,2 (C-2',6'); 128,6 (C-3'',5''); 129,4 (C-3',5'); 133,3 (C-5); 134,0 (C-1'); 136,2 (C-1''); 144,5 (C-4'); 196,6 (C-1).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 262 ( $[\text{M}^+ - \text{HNO}_2]$ , 19); 234 (3); 143 (3); 129 (19); 119 (100); 105 (4); 91 (40); 77 (4); 65 (10).

**FAB-HRMS:** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{19}\text{NO}_3$ ,  $[\text{M} + \text{Na}]^+$ ); Calculado: 332,1263; Analisado: 332,1252.

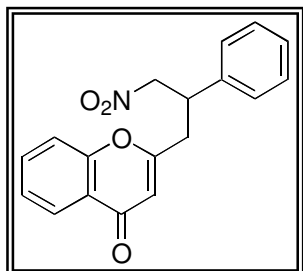
## 4 SÍNTESE DE 2-(2-ARIL-3-NITROPROPI)CROMONAS

### 4.1 Obtenção de 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona

A uma solução de (*E*)-2-estirilcromona (**44a**) (0,4 g; 1,61 mmol) em acetonitrilo (6 ml), adicionou-se, a 0°C, nitrometano (0,52 ml; 9,66 mmol) e DBU (1,4 ml; 9,66 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação magnética à temperatura ambiente, sob atmosfera de azoto durante 30 minutos. Após este período verteu-se a mistura reaccional sobre uma mistura de água e gelo e extraiu-se com clorofórmio (3 x 100 ml), as fases orgânicas foram reunidas e secas com sulfato de sódio anidro. Em seguida foram concentradas num evaporador rotativo obtendo-se um óleo que foi purificado por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/clorofórmio na proporção de 2:1. Após a purificação, removeu-se o solvente com o auxílio do evaporador rotativo, obtendo-se assim a 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**) sob a forma de um óleo amarelado e com um rendimento de 54%.

#### 2-(2-Fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**)

(54%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 3,00 (dd, 1H,  $J = 8,7$  Hz e  $J = 14,5$  Hz, H-1'a); 3,09 (dd, 1H,  $J = 6,6$  Hz e  $J = 14,5$  Hz, H-1'b); 4,06 (ddd, 1H,  $J = 6,6$  Hz,  $J = 7,6$  Hz e  $J = 8,7$  Hz, H-2'); 4,72 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H-3'); 6,04 (s, 1H, H-3); 7,18-7,22 (m, 2H, H-2'',6''); 7,26-7,33 (m, 5H, H-3'',5'' e H-4''); 7,35-7,41 (m, 2H, H-8 e H-6); 7,65 (dt,



1H,  $J=1,6$  Hz e  $J=7,8$  Hz, H-7); 8,12 (dd, 1H,  $J=1,6$  Hz e  $J=7,8$  Hz, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 38,1 (C-1'); 41,8 (C-2'); 79,3 (C-3'); 111,7 (C-3); 117,7 (C-8); 123,4 (C-10); 125,2 (C-6); 125,6 (C-5); 127,2 (C-2'', 6''); 128,4 (C-4''); 129,1 (C-3'',5''); 133,8 (C-7); 137,1 (C-1''); 156,2 (C-9); 164,8 (C-2); 177,8 (C-4).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 309 ( $\text{M}^+$ , 32); 279 (10); 262 (20); 247 (33); 231 (13); 219 (2); 202 (2); 191 (2); 185 (7); 175 (4); 160 (95); 150 (2); 142 (12); 131 (35); 121 (64); 104 (100); 91 (46); 77 (30); 65 (13).

**FAB-HRMS:** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_4$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); Calculado: 332,3058; Analisado: 332,08836.

## 4.2 Obtenção de 2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas

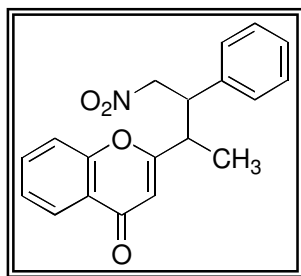
Estes compostos foram sintetizados de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese de 2-(2-fenil-3-nitropropil)cromona (**54a**).

### 2-(2-Fenil-1-metil-3-nitropropil)cromonas (**54b**)

Neste caso foram obtidos dois isômeros. Que foram purificados por cromatografia em coluna usando como eluente uma mistura de éter de petróleo/ clorofórmio na proporção de 2:1.

#### ■ Isômero 1

(27%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 1,20 (d, 3H,  $J=6,9$  Hz, 1'- $\text{CH}_3$ ); 3,01 (dq, 1H,  $J=6,9$  Hz e  $J=14,2$  Hz, H-1'); 3,87 (ddt, 1H,  $J=5,3$  Hz,  $J=9,9$  Hz e  $J=14,2$  Hz, H-2'); 4,60 (dd, 1H,  $J=5,3$  Hz e  $J=12,7$  Hz, H-3'a); 4,70 (dd, 1H,  $J=9,9$  Hz e  $J=12,7$  Hz, H-3'b); 6,24 (s, 1H, H-3); 7,21-7,24 (m, 2H, H-2'', 6''); 7,32-7,40 (m, 3H, H-3'',5'' e H-4''); 7,45 (ddd, 1H,  $J=0,9$  Hz,  $J=7,4$  Hz e  $J=8,2$  Hz, H-6); 7,53 (dd,  $J=0,9$  Hz e  $J=7,9$  Hz, H-8); 7,73 (ddd, 1H,  $J=1,7$  Hz,  $J=7,4$  Hz e  $J=7,9$  Hz, H-7); 8,21 (dd, 1H,  $J=1,7$  Hz e  $J=8,2$  Hz, H-5).

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 16,8 ( $1'\text{-CH}_3$ ); 42,5 (C-1'); 47,4 (C-2'); 78,7 (C-3'); 110,6 (C-3); 118,0 (C-8); 123,8 (C-10); 125,5 (C-6); 125,8 (C-5); 127,9 (C-2'', 6''); 128,4 (C-4''); 129,1 (C-3'',5''); 134,0 (C-7); 136,6 (C-1''); 156,3 (C-9); 169,0 (C-2); 177,9 (C-4).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 323 ( $\text{M}^+$ , 72); 306 (2); 300 (12); 293 (100); 289 (2); 277 (28); 271 (2); 261 (44); 251 (17); 247 (21); 234 (5); 218 (3); 203 (3); 199 (9); 189 (38); 185 (2).

**FAB-HRMS:** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); Calculado: 346,1056 Analisado: 346,1050.

▪ Isômero 2

(26%), óleo amarelo.

**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 1,42 (d, 3H,  $J$  = 7,1 Hz,  $1'\text{-CH}_3$ ); 3,13 (dq, 1H,  $J$  = 7,1 Hz e  $J$  = 14,9 Hz, H-1'); 3,93-3,94 (m, 1H, H-2'); 4,79 (dd, 1H,  $J$  = 9,2 Hz e  $J$  = 13,0 Hz, H-3'a); 4,89 (dd, 1H,  $J$  = 6,9 Hz e  $J$  = 13,0 Hz, H-3'b); 5,95 (s, 1H, H-3); 7,07 (d, 2H,  $J$  = 7,3 Hz, H-2'', 6''); 7,19-7,23 (m, 3H, H-3'',5'' e H-4''); 7,38 (dd, 1H,  $J$  = 7,7 Hz e  $J$  = 7,7 Hz, H-6); 7,40 (d,  $J$  = 8,2 Hz, H-8); 7,72 (ddd, 1H,  $J$  = 1,7 Hz,  $J$  = 7,6 Hz e  $J$  = 8,2 Hz, H-7); 8,11 (dd, 1H,  $J$  = 1,7 Hz e  $J$  = 7,7 Hz, H-5).

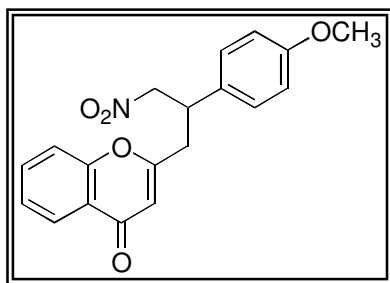
**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 16,1 ( $1'\text{-CH}_3$ ); 42,3 (C-1'); 47,5 (C-2'); 77,7 (C-3'); 110,7 (C-3); 117,7 (C-8); 123,5 (C-10); 125,3 (C-6); 125,7 (C-5); 127,7 (C-2'', 6''); 128,2 (C-4''); 128,9 (C-3'',5''); 133,8 (C-7); 136,3 (C-1''); 156,0 (C-9); 168,8 (C-2); 177,9 (C-4)

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 323 ( $\text{M}^+$ , 18); 293 (10); 275 (7); 261 (6); 247 (3); 189 (4); 174 (100); 156 (2); 145 (25); 131 (3); 121 (16); 115 (11); 104 (56); 91 (22); 77 (8); 65 (5).

**FAB-HRMS:** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_4$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); Calculado: 346,1056 Analisado: 346,1050.

**2-[2-(4-Metoxifenil)-3-nitropropil]cromona (54c)**

(73%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 2,96 (dd, 1H,  $J$  = 8,9 Hz e  $J$  = 14,5 Hz, H-1'a); 3,06 (dd, 1H,  $J$  = 6,4 Hz e  $J$  = 14,5 Hz, H-1'b); 4,02 (ddt, 1H,  $J$  = 6,4 Hz,  $J$  = 7,6 Hz e  $J$  = 8,9 Hz, H-2''); 4,65 (dd, 1H,  $J$  = 7,6 Hz e  $J$  = 12,6 Hz, H-3'a); 4,70 (dd, 1H,  $J$  = 7,6 Hz e  $J$  = 12,6 Hz, H-3'a); 6,03 (s, 1H, H-3); 6,82 (d, 2H,  $J$  = 8,7 Hz, H-3'', 5''); 7,11 (d, 2H,  $J$  = 8,7 Hz, H-2'', 6''); 7,37 (dd, 1H,  $J$  = 7,4 Hz e  $J$  =

7,7 Hz, H-6); 7,42 (d, 1H,  $J = 7,9$  Hz, H-8); 7,66 (ddd, 1H,  $J = 1,7$  Hz,  $J = 7,4$  Hz e  $J = 7,9$  Hz, H-7); 8,13 (dd, 1H,  $J = 1,7$  Hz e  $J = 7,7$  Hz, H-5).

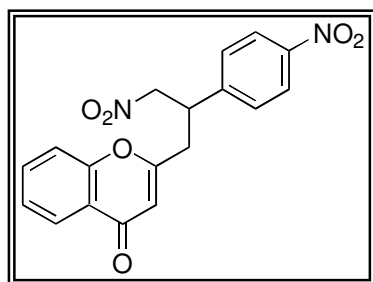
**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 38,2 (C-1'); 41,2 (C-2'); 55,2 (4''-OCH<sub>3</sub>); 79,7 (C-3'); 111,8 (C-3); 114,6 (C-3'',5''); 117,8 (C-8); 123,5 (C-10); 125,2 (C-6); 125,7 (C-5); 128,3 (C-2'', 6''); 128,9 (C-1''); 133,8 (C-7); 156,2 (C-9); 159,3 (C-4''); 164,9 (C-2); 177,8 (C-4).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 339 ( $\text{M}^+$ , 27); 292 (6); 261 (2); 180 (10); 172 (4); 160 (28); 146 (3); 134 (100); 121 (23); 91 (11); 78 (2); 65 (5).

**FAB-HRMS:** ( $\text{C}_{19}\text{H}_{17}\text{NO}_5$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); Calculado: 362,1005 Analisado: 362,0999.

### 2-[2-(4-Nitrofenil)-3-nitropropil]cromona (54d)

(73%), óleo amarelo.



3'', 5'').

**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 3,03 (dd, 1H,  $J = 8,7$  Hz e  $J = 14,6$  Hz, H-1'a); 3,15 (dd, 1H,  $J = 6,6$  Hz e  $J = 14,6$  Hz, H-1'b); 4,17-4,28 (m, 1H, H-2'); 4,78 (dd, 2H,  $J = 2,5$  Hz e  $J = 7,5$  Hz, H-3'); 6,08 (s, 1H, H-3); 7,38-7,46 (m, 4H, H-5, H-6, H-7, H-8); 8,11-8,13 (m, 2H, H-2'', 6''); 8,31-8,34 (m, 2H, H-

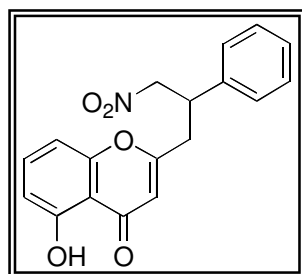
**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 37,8 (C-1'); 41,6 (C-2'); 78,5 (C-3'); 112,1 (C-3); 117,6 (C-8); 124,5 (C-3'',5''); 125,5 (C-10); 125,6 (C-6); 125,9 (C-5); 128,4 (C-2'', 6''); 134,1 (C-4''); 134,7 (C-7); 135,0 (C-1''); 156,2 (C-9); 163,5 (C-2); 177,5 (C-4).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 354 ( $\text{M}^+$ , 8); 334 (5); 318 (6); 306 (100); 292 (14); 276 (8); 260 (47); 247 (7); 231 (13); 218 (4); 202 (11); 189 (7); 176 (4); 160 (22); 150 (7); 139 (18); 131 (21); 121 (44); 102 (9); 92 (43); 77 (16); 63 (19).

**TOF-HRMS:** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{14}\text{N}_2\text{O}_6$ ,  $[\text{M}+\text{H}]^+$ ); Calculado: 355,0930; Analisado: 355,0943.

### 2-(2-Fenil-3-nitropropil)-5-hidroxicromona (54e)

(21%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 2,99 (dd, 1H,  $J = 9,1$  Hz e  $J = 14,5$  Hz, H-1'a); 3,09 (dd, 1H,  $J = 6,1$  Hz e  $J = 14,5$  Hz, H-1'b); 4,04 (ddt, 1H,  $J = 6,1$  Hz,  $J = 7,6$  Hz e  $J = 9,1$  Hz, H-2'); 4,71 (d, 2H,  $J = 7,6$  Hz, H-3'); 5,95 (s, 1H, H-3); 6,77 (dd, 1H,  $J = 0,7$  Hz e  $J = 8,3$  Hz, H-6); 6,83 (dd, 1H,  $J = 0,7$  Hz e  $J = 8,3$  Hz, H-8); 7,17-7,21 (m, 2H,

H-2",6"); 7,28-7,35 (m, 3H, H-3",5", e H-4"); 7,51 (t, 1H,  $J=8,3$  Hz, H-7); 12,32 (s, 1H, 5-OH).

RMN de  $^{13}\text{C}$ :  $\delta$  (ppm) = 38,1 (C-1'); 41,8 (C-2'); 79,3 (C-3'); 106,8 (C-8); 110,4 (C-10); 110,4 (C-3); 111,6 (C-6); 127,2 (C-2", 6"); 128,5 (C-4"); 129,4 (C-3",5"); 135,5 (C-7); 136,9 (C-1"); 156,5 (C-9); 160,7 (C-5); 166,1 (C-2); 183,1 (C-4).

EM (IE)  $m/z$  (int. rel.): 325 ( $\text{M}^+$ , 27); 263 (1); 248 (10); 201 (1); 176 (5); 147 (22); 137 (6); 128 (40); 115 (12); 105 (100); 91 (19); 77 (52); 65 (6).

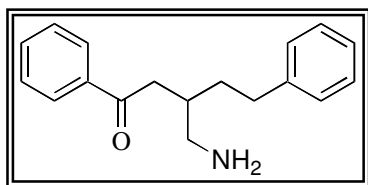
TOF-HRMS: ( $\text{C}_{18}\text{H}_{15}\text{NO}_5$ ,  $[\text{M}]^+$ ); Calculado: 325,0950; Analisado: 325,0950.

## 5 SÍNTESE DE 3-AMINOMETIL-1,5-DIFENILPENTANO-1-ONA

A uma suspensão de (*E*)-1-fenil-3-nitrometil-4-penteno-1-ona (**52a**) (0,1 g; 0,34 mmol) e 10% de Pd/C (20,1 mg) num 1 ml de acetona, adicionou-se lentamente 10 equivalentes de formato de amónio (107 mg; 1,7 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação magnética e a 60°C durante um 5 horas. Findo esse período, arrefeceu-se a mistura reaccional e filtrou-se sob celite lavou-se esta com acetona. Removeu-se o solvente com o auxílio do evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo, dissolveu-se o resíduo em diclorometano e lavou-se com água (3x25ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, em seguida, foi concentrada num evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo, que foi purificado por placas preparativas usando como eluente clorofórmio obtendo-se assim a 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**) com um rendimento de 76% e sob a forma de um óleo amarelo.

### 3-Aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona (**56a**)

(76%), óleo amarelo.



RMN de  $^1\text{H}$ :  $\delta$  (ppm) = 1,82 (q, 2H,  $J=7,6$  Hz, H-4); 2,66-2,77 (m, 2H, H-5); 2,87-2,93 (m, 1H, H-3); 3,08 (dd, 1H,  $J=5,4$  Hz e  $J=18,0$  Hz, H-2a); 3,22 (dd, 1H,  $J=7,4$  Hz e  $J=18,0$  Hz, H-2b); 4,57 (dt, 2H,  $J=5,8$  Hz e  $J=12,1$  Hz, 3-CH<sub>2</sub>); 7,15-7,30 (m, 5H, H-2", 6", H-3", 5" e H-4"); 7,45 (dd, 1H,  $J=6,6$  Hz e  $J=7,5$  Hz, H-4'); 7,57 (t, 2H,  $J=5,8$  Hz, H-3',5'); 7,92 (d, 2H,  $J=6,6$  Hz, H-2',6').

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 32,9 (C-3 e C-5); 33,2 (C-4); 39,6 (C-2); 78,3 (3- $\text{CH}_2$ ); 126,2 (C-4''); 127,9 (C-2', 6'); 128,2 (C-2'', 6''); 128,5 (C-3'',5''); 128,7 (C-3',5'); 133,4 (C-4'); 136,5 (C-1'); 140,7 (C-1''); 197,8 (C-1).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 267 ( $\text{M}^+$ , 2); 249 (9); 174 (4); 146 (5); 129 (15); 105 (100); 91 (35); 77 (41); 65 (14).

**TOF-HRMS:** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{21}\text{NO}$ ,  $[\text{M}+\text{Na}]^+$ ); Calculado: 267,1620; analisado: 267,1620.

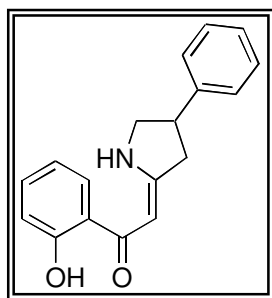
## 6 SÍNTESE DE (Z)-4-(4-ARILPIRRODINIL)-2-METILIDENIL 2-HIDROXIFENIL CETONAS

### 6.1 Obtenção de (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona

A uma suspensão (*E*)-2-(2-fenil-2-nitropropil)cromona (**54a**) (0,1 g; 0,32 mmol) e 10% de Pd/C (20,1 mg) em acetona (1 ml), adicionou-se lentamente formato de amónio (204 mg, 3,2 mmol). A mistura reaccional foi deixada em agitação magnética, a 60<sup>0</sup>C, durante 5 horas e 30 minutos. Findo esse período, arrefeceu-se a mistura reaccional e filtrou-se sob celite lavando-se esta com acetona. Removeu-se o solvente com o auxílio do evaporador rotativo, obtendo-se um óleo amarelo, juntou-se diclorometano e lavou-se com água (3x25 ml). A fase orgânica foi seca com sulfato de sódio anidro, em seguida, foi concentrada num evaporador rotativo, obtendo-se um resíduo, que foi purificado por cromatografia em camada fina, usando como eluente clorofórmio. Foi assim obtido um composto sob a forma de óleo amarelo que se verificou ser a (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil-2-hidroxifenil cetona (**58a**) com um rendimento de 61%.

#### (Z)-4-Fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**)

(61%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 2,93 (dd, 1H,  $J$  = 7,3 Hz e  $J$  = 17,0 Hz, H-4); 3,19 (dd, 1H,  $J$  = 7,3 Hz e  $J$  = 17,0 Hz, H-4); 3,64 (quin; 1H;  $J$  = 7,3 Hz, H-5); 3,72 (dd, 1H,  $J$  = 7,3 Hz e  $J$  = 10,3 Hz, H-6); 4,08 (dd, 1H,  $J$  = 7,3 Hz e  $J$  = 10,3 Hz, H-6); 5,87 (s, 1H, H-2); 6,08 (ddd, 1H,  $J$  =

1,2 Hz,  $J = 7,5$  Hz e  $J = 7,8$  Hz, H-5'); 6,93 (dd, 1H,  $J = 1,2$  Hz e  $J = 8,3$  Hz, H-3'); 7,24-7,38 (m, 6H, H-4', H-2'', 6'', H-3'', 5''); 7,64 (dd, 1H,  $J = 1,6$  Hz e  $J = 7,8$  Hz, H-6'); 9,95 (sl, 1H, NH); 13,81 (s, 1H, OH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 40,7 (C-5); 41,2 (C-4); 55,2 (C-6); 85,4 (C-2); 118,1 (C-3' e C-5'); 120,2 (C-1'); 126,8 (C-2'', 6''); 127,1 (C-4''); 127,7 (C-6'); 128,9 (C-3'', 5''); 133,5 (C-4'); 141,8 (C-1''); 162,3 (C-2''); 168,6 (C-3); 191,3 (C-1).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 279 ( $\text{M}^+$ , 100); 262 (51); 250 (6); 236 (4); 202 (10); 186 (10); 175 (15); 159 (51); 147 (22); 128 (10); 121 (46); 103 (10); 91 (28); 77 (18); 65 (25).

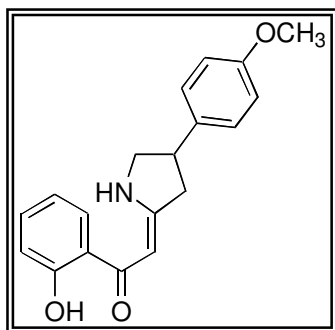
**TOF-HRMS:** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ,  $[\text{M}]^+$ ); Calculado: 279,1259; analisado: 279,1260.

## 6.2 Obtenção de (Z)-4-(4-metoxifenilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona

Este composto foi sintetizado de acordo com o procedimento descrito anteriormente para a síntese de (Z)-4-fenilpirrodinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58a**).

### (Z)-4-(4-metoxifenilpirrodinil)-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetona (**58c**)

(25%), óleo amarelo.



**RMN de  $^1\text{H}$ :**  $\delta$  (ppm) = 2,88 (dd, 1H,  $J = 7,7$  Hz e  $J = 16,9$  Hz, H-4); 3,15 (dd, 1H,  $J = 8,4$  Hz e  $J = 16,9$  Hz, H-4); 3,59 (quin, 1H,  $J = 7,6$  Hz, H-5); 3,66 (d, 1H,  $J = 7,6$  Hz e  $J = 10,5$  Hz, H-6); 3,80 (s, 3H, 4'-OCH<sub>3</sub>); 4,04 (dd,  $J = 7,6$  Hz e  $J = 10,5$  Hz, 1H, H-6); 5,86 (s, 1H, H-2); 6,80 (dt, 1H,  $J = 0,9$  Hz e  $J = 7,6$  Hz, H-5'); 6,88 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, H-3'', 5''); 6,92 (d, 1H,  $J = 8,3$  Hz, H-3'); 7,17 (d, 2H,  $J = 8,6$  Hz, H-2'', 6''); 7,33 (dt, 1H,  $J = 1,5$  Hz,  $J = 7,7$  Hz, H-4'); 7,64 (dd, 1H,  $J = 1,4$  Hz,  $J = 8,0$  Hz, H-6'); 9,93 (s, 1H, NH); 13,79 (sl, 1H, OH).

**RMN de  $^{13}\text{C}$ :**  $\delta$  (ppm) = 40,1 (C-5); 41,4 (C-4); 55,3 (C-6, C-4'-OCH<sub>3</sub>); 85,3 (C-2); 114,2 (C-3'', 5''); 118,1 (C-3', 5'); 120,2 (C-1'); 127,7 (C-6'); 127,8 (C-2'', 6''); 133 (C-4'); 133,7 (C-1''); 158,6 (C-4''); 162,3 (C-2''); 168,8 (C-3); 191,2 (C-1).

**EM (IE) m/z (int. rel.):** 309 ( $\text{M}^+$ , 34); 303 (7); 292 (16); 189 (10); 188 (7); 147 (13); 134 (8); 121 (100); 91 (8); 77 (8); 65 (10).

**TOF-HRMS:** ( $\text{C}_{18}\text{H}_{17}\text{NO}_2$ ,  $[\text{M}]^+$ ); Calculado: 309,1365; Analisado: 309,1363.

## **Capítulo 6**

### **Conclusões e sugestões para trabalhos futuros**





## 1 CONCLUSÕES E SUGESTÕES PARA TRABALHOS FUTUROS

Neste trabalho estudou-se a adição de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e (*E*)-2-estirilcromonas na presença de base (DBU). A adição de nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas origina produtos resultantes da adição conjugada pretendidos, as (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas, quando se usa um excesso de DBU e nitrometano. Contudo, origina a (*E,E*)-3,5-diestiril-1,7-difenil-4-nitro-heptano-1,7-diona e a [(*E,E*)-(4,6-diestiril-2-fenil-2-hidroxi-5-nitrociclo-hexil)] fenil cetona, resultantes de dupla adição, quando se usam quantidades equimolares de base e nitrometano.

Tendo em conta os resultados obtidos na adição anterior, foram sintetizadas as (*E*)-2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas, resultantes da adição de nitrometano a (*E*)-2-estirilcromonas, as quais foram obtidas com bons rendimentos.

Quando se adiciona nitrometano a (*E,E*)-cinamilidenoacetofenonas e a (*E*)-2-estirilcromonas dá-se a formação de um estereocentro, ocorrendo assim a formação de dois enantiómeros. Neste trabalho, não foi induzida quiralidade. Em trabalhos posteriores pode-se tentar induzir quiralidade, usando por exemplo catalisadores com ligandos quirais, tornando-se assim a reacção estereosselectiva.

Outra das reacções estudadas foi a redução do grupo nitro das (*E*)-1,5-diaril-3-nitrometil-4-penteno-1-onas, no entanto, não se conseguiu encontrar um método que fosse regiosselectivo para o grupo nitro, assim, além de reduzir o grupo nitro a amino reduz-se também a ligação dupla carbono-carbono, tendo-se obtido a 3-aminometil-1,5-difenilpentano-1-ona. Perante estes resultados torna-se necessário no futuro encontrar um método de redução do grupo nitro regiosselectivo.

No caso da reacção de redução do grupo nitro das (*E*)-2-(2-aril-3-nitropropil)cromonas ocorreu a formação de um anel de pirrolidina, tendo-se obtido as (*Z*)-4-(4-aril)-pirrolidinil-2-metilidenil 2-hidroxifenil cetonas. Este não era um resultado esperado, mas que poderá ser uma via promissora para a síntese deste tipo de compostos.



## **Capítulo 7**

### **Bibliografía**



## 1 BIBLIOGRAFIA

- [1] Allinger, N. L.; Cava, M. P.; Jongh, D. C.; Lebel, N. A.; Stevens, C. L.; *Química Orgânica* 2ª ed; **1976**.
- [2] Morrison, R. T.; Boyd, R. N.; *Química Orgânica*, 6ª ed; **1996**.
- [3] Solomons, T. W. G.; *Organic Chemistry*; 6<sup>th</sup> ed; **1996**.
- [4] [www.sinorg.uji.es/descargaso.htm](http://www.sinorg.uji.es/descargaso.htm) (2/9/2004)
- [5] Rebecca, J.; Andrew; Mellor, J. M.; *Tetrahedron*; **2000**; 56, 7261.
- [6] Coles, S. J.; Mellor, J. M.; El-Sagheer A. H.; Salém, E. E. D. M.; Metwally, R. N.; *Tetrahedron*; **2000**; 56, 10057.
- [7] Moruoka, K.; Nonoshita K.; Yamamoto, H.; *Tetrahedron Lett.*; **1987**; 28, 5723.
- [8] Moruoka, K.; Concepcion, A. B.; Hirayama, N.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1990**; 112, 7422.
- [9] Moruoka, K.; Concepcion, A. B.; Murase, N.; Oishi M.; Hirayama, N.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1993**; 115, 3943.
- [10] Moruoka, K.; Saito S.; Concepcion, A. B.; Yamamoto, H.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1993**; 115, 1183.
- [11] Venkatraman, S.; Meng, Y.; Li, C. J.; *Tetrahedron Lett.*; **2001**; 42, 4459.
- [12] Venkatraman, S.; Li, C. J.; *Tetrahedron Lett.*; **2001**; 42, 781

- [13] Schumann, H.; Kaufmann J.; Dechert, S.; Schmalz, H. G.; Velder J.; *Tetrahedron Lett.*; **2001**; 42, 5405.
- [14] Donkervoort, J. G.; Vicario, J. L.; Jastrzebski, J. T. B. H.; Gossage, R. A., Cahiez, G.; Koten G.; *J. Organomet. Chem.*; **1998**;558, 61.
- [15] Lee, P. H.; Ahn, H.; Lee, K.; Sung, S.; Kim, S.; *Tetrahedron Lett.*; **2001**; 42, 37.
- [16] Vries, A.; Jansen, J.; Feringa, B.; *Tetrahedron*; **1994**; 50, 4479.
- [17] Hanzawa, Y.; Tabuchi, N.; Narita, K.; Kakuuchi, A.; Yabe, M.; Taguchi T.; *Tetrahedron*; **2002**; 58, 7559.
- [18] Yadav, J. S.; Reddy, B. V. S.; Sadasiv, K.; Satheesh, G.; *Tetrahedron Lett.*; **2002**; 43, 9695.
- [19] Takaya, Y.; Ogasawara M.; Hayashi T.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**; 39, 8479.
- [20] Bandini, M., Fagioli, M., Melchiorre, P.; Ronchi, A.; *Tetrahedron Lett.*; **2003**; 44,5843.
- [21] Silva, A. M. S.; Almeida, L. M. P.M; Tavares, H.; Cavaleiro, J. A. S.; *Eur. J. Org. Chem.*; **1999**; 1739.
- [22] Shimizu, M.; Onogawa, Y.; Fujisawa, T.; *Synlett*; **1996**; 827.
- [23] Chen, Fu- Xue.; Kina, A.; Hayashi, T.; *Org. Lett.*; **2006**; 8, 2, 341.
- [24] Mečiarová, M.; Toma, Š.; Kotrusz, P.; *Org. Biomol. Chem.*; **2006**; 4, 1420.
- [25] Fetterly, B. M.; Jana, N. K.; Verkade, J. G.; *Tetrahedron*; **2006**; 62, 440.

- [26] Ballini, R.; Bosica, G.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M.; *Chem. Rev.*; **2005**; 105, 933.
- [27] Lubineau, A.; Augé, J.; *Tetrahedron Lett.*; **1992**; 52, 6139.
- [28] Nakashita, N.; Hesse, M.; *Helv. Chim. Acta*; **1983**; 66, 845.
- [29] Derri Alcantara, M. P.; Escribano, F. C.; Gómez-Sánchez, A.; Diáñez, M. J.; Estrada, M. D.; López-Castro, A.; Pérez-Garrido, S.; *Synthesis*; **1996**; 64.
- [30] Clark, J. H.; *Chem. Rev.*; **1980**; 80, 429.
- [31] Grimm, E. L.; Zschiesche, R.; Reissig, H. U.; *J. Org. Chem.*; **1985**; 50, 5543.
- [32] Chasar, D. W.; *Synthesis*; **1982**; 841.
- [33] Chetia, A.; Saikia, C. J.; Lekhok, K. C.; Boruah, R. C.; *Tetrahedron Lett.*; **2004**; 45, 2649.
- [34] Ono, N.; Kamimura, A.; Kaji, A.; *Synthesis*; **1984**; 226.
- [35] Pollini, G. P.; Barco, A.; De Giuli, G.; *Synthesis*; **1972**; 44.
- [36] Chavan, S. P.; Pasupathy, K.; Venkatraman, M. S.; Kale, R. R.; *Tetrahedron Lett.*; **2004**; 45, 6879.
- [37] Ballini, R.; Petrini, M.; Rosini, G.; *Synthesis*; **1987**; 711.
- [38] Mdoe, J. E. G.; Clark, J. H.; Macquarrie, D.J.; *Synlett*; **1998**; 625.
- [39] Boruah, A.; Boruah, M.; Prajapati, D.; Sandhu, J. S.; *Chem. Lett.*; **1996**; 965.

- [40] Kisanga, P.B.; Ilankumaran, P.; Fetterly, B. M.; Verkade, J. G.; *J. Org. Chem.*; **2002**; 67, 3555.
- [41] Mudaliar, C. D.; Nivalkar, K. R.; Mashraqui, S. H.; *Org. Prep. Proc. Int.*; **1997**; 29, 584.
- [42] Sebti, S.; Boukhal, H.; Hanafi, N.; Boulaajaj, S.; *Tetrahedron Lett.*; **1999**; 40, 6207.
- [43] Choudary, B. M.; Kantam, M. L.; Kavita, B.; Reddy, C. V.; Figueras, F.; *Tetrahedron*; **2000**; 56, 9357.
- [44] Silva, F. M.; Gomes, A. K.; Jones, J.; *Can. J. Chem.*; **1999**; 77, 624.
- [45] Ballini, R.; Fiorini, D.; Palmieri, A.; Petrini, M.; *Lett. Org. Chem.*; **2004**; 1, 335.
- [46] Camps, P.; Muñoz-Terrero, D.; Sánchez, L.; *Tetrahedron: Asymmetry*; **2004**; 15, 2039.
- [47] Crosby, S. R.; Hateley, M. J.; Willis, C.L.; *Tetrahedron Lett.*; **2000**; 41, 397.
- [48] Botteghi, C.; Paganelli, S.; Schoionato, A.; Boga, C.; Fava, A.; *J. Mol. Catal A: Chem.*; **1991**; 66, 7.
- [49] Yamaguchi, M.; Igarashi, Y.; Reddy, R. S.; Shiraishi, T.; Hirama, M.; *Tetrahedron*; **1997**; 53, 11223.
- [50] Hanessian, S.; Pham, V.; *Org. Lett.*; **2000**; 2, 2975.
- [51] Halland, N.; Hazell, R. G.; Jorgensen, K. A.; *J. Org. Chem.*; **2002**; 67, 8331.
- [52] Corey, E. J.; Zhang, F. Y.; *Org. Lett.*; **2000**; 2, 4257.



- [53] Funabashi, K.; Saida, Y.; Kanai, M.; Arai, T.; Sasai, H.; Shibasaki, M.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**; 39, 7557.
- [54] Ferraz, H. M. C.; Pereira, F. L. C.; *Quim. Nova*; **2004**; 27, 89.
- [55] Seko, S.; Tani, N.; *Tetrahedron Lett.*; **1998**; 39, 8117.
- [56] Cimarrelli, C.; Palmieri, G.; Volpini, E.; *Tetrahedron Lett.*; **2004**; 45, 6629.
- [57] Bartnik, R.; Bensadat, A.; Cal. D.; Cebulska, Z.; Laurent, A.; Laurent, E.; Rizzon, C.; *Tetrahedron Lett.*; **1996**; 37, 48, 8751.
- [58] Gholap, A. R.; Narayan, Chakor, N. S.; Daniel, T.; Lahoti, R. J.; Srinivasan, K. V.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*; **2006**; 245, 37.
- [59] Das, B.; Venkateswarlu, K.; Majhi, A.; Reddy, M. R.; Reddy, K. N.; Rao, Y. K.; Ravikumar, K.; Sridhar, B.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*; **2006**; 246, 276.
- [60] Calle, M.; Calvo, L.; González -Ortega, A.; González-Nogal, A.; *Tetrahedron*; **2006**; 62, 611-618.
- [61] Wu, Y. M.; Li, Y.; Deng, J.; *Tetrahedron Lett.*; **2005**; 46, 5357.
- [62] Scholtz, M.; *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*; **1895**; 28, 1726.
- [63] Lévai, A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Patonay, T.; Silva, V. L. M.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2001**; 3213.
- [64] Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Levai, A.; Cavaleiro, J. A. S., Patonay, T.; Elguero, J.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2000**, 2593.

- [65] Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Tavares, H. R.; Cavaleiro, J. A. S.; Jimeno, M.L., Elguero, J., *Eur. J. Org. Chem.* ; **1988**; 2031.
- [66] Santos, C. M. M.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; (resultados não publicados)
- [67] Lévai, A.; Patonay, T.; Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; *Eur. J. Org. Chem.*; **2002**; 39, 751.
- [68] Barros, A. I. R. N. A.; "Tese de Doutoramento"; Universidade de Trás-os-Montes e Alto Douro; **2004**.
- [69] Gerwick; W. H.; *J. Nat. Prod.*; **1989**; 52, 252.
- [70] Gerwick, W. H.; Lopez, A.; Duyne, G. D. V.; Clardy, J.; Ortiz, W.; Baez, A.; *Tetrahedron Lett.*; **1986**; 27, 1979.
- [71] Brion, J. D.; Baut, G. L.; Zammattio, F.; Pierre, A.; Atassi, G.; Belachmi, L.; *Eur. Pat. Appl.*, EP 454, 587, **1991**; [*Chem. Abstr.*; **1992**; 116:106092k].
- [72] Desideri, N.; Conti, C.; Mastromarino, P.; Mastropaolo, F.; *Antiviral Chem. Chemother.*; **2000**; 11, 373.
- [73] Bors, W.; Heller, W.; Michel, C.; Stettmaier, K.; *Handbook of Antioxidants* (Cadenas, E. and Packer, L., Ed.), Marcel Dekker, New York; **1996**; 409.
- [74] *Flavonoids in Health and Disease* (Rice-Evans, C. A. and Packer, L., Ed), Marcel Dekker, New York; **1998**.
- [75] Filipe, P.; Silva, A. M. S.; Morlière, P.; Brito, C. M.; Patterson, L. K.; Hug, G. L.; Silva, J. N.; Cavaleiro, J. A. S.; Mazière, J.-C.; Freitas, J. P.; Santos, R.; *Biochem. Pharmacol.*; **2004**; 67, 2207.

- [76] Fernandes, E.; Carvalho, M.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Bastos, M. L.; *J. Enz. Inhib.*; **2002**;17,45.
- [77] Fernandes, E.; Carvalho, M.; Carvalho, F.; Silva, A. M. S.; Santos, C. M. M.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Bastos, M. L.; *Arch. Toxicol.*; **2003**; 77,500.
- [78] Peixoto, F.; Barros, A. I. R. N. A.; Silva, A. M. S.; *Biochem. Mol. Toxicol.*; **2002**; 16,220.
- [79] Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Almeida, L. M. P. M.; Cavaleiro, J. A. S.; Levai, A.; Patonay, T.; *J. Heterocycl. Chem* ; **1998**; 35, 217.
- [80] Vieira, J. S.; "Tese de Doutoramento", Universidade de Aveiro; **2000**.
- [81] Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *J. Heterocyclic Chem* ; **1996**; 33, 1887.
- [82] Koenigs, E.; Freund, J.; *Ber.*; **1947**; 80,143.
- [83] Baker, W.; Harbone, J. B.; Ollis, W. D.; *J. Chem. Soc.*; **1952**, 1303.
- [84] Silva, V. L. M.; " Tese de Mestrado"; Universidade de Aveiro; **2002**.
- [85] Pinto, D. C. G. A.; " Tese de Doutoramento"; Universidade de Aveiro; **1996**.
- [86] Takagi, K.; Tanaka, M.; Murakami, Y.; Morita, H.; Aotsuka, T.; *Eur. J. Med. Chem. Chim. Ther.*; **1986**; 21, 65.
- [87] Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; *J. Heterocycl. Chem.*; **2000**; 37,1629.

- [88] Pinto, D. C. G. A.; Silva, A. M. S.; Cavaleiro, J. A. S.; Foces-Foces, C.; Llamas-Saiz, A. L.; Jagerovic, N; Elguero, J.; *Tetrahedron*; **1999**; 55, 10187.
- [89] Pitts, M. R.; Harrison, J. R.; Moody, C.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1*; **2001**; 955.
- [90] Ram, S.; Ehrenkauf, R. E.; *Synthesis*; **1988**; 91.
- [91] Gilman, H.; Avakian, S.; *J. Am. Chem. Soc.*; **1946**; 68, 1514.
- [92] Tafesh, A. M.; Weiguny, J. *Chem. Rev.*; **1996**;, 2035.
- [93] Herrmann, W.; Albanese, G. P.; Manetsberger, R. B.; Lappe, P.; Bahrmann, H.; *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*; **1995**; 34, 1524.
- [94] Kaneda, K.; Kuwahra, H.; Imanaka, T.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*; **1994**; 88, L267.
- [95] Cenini, S.; Console, S.; Crotti, C.; Tollari, S.; *J. Organomet. Chem.* ; **1993**; 451, 157.
- [96] Crotti, C.; Cenini, S.; Rindone, B.; Tollari, S.; Demartin, F.; *J. Chem. Soc.: Chem. Commun.*; **1986**; 784.
- [97] Crotti, C.; Cenini, S.; Todeschini, R.; *J. Chem. Soc., Faraday Trans.*; **1991**; 87, 2811.
- [98] Tollari, S.; Cenini, S.; Crotti, C.; Gianella, E.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*; **1994**; 87, 203.
- [99] Pizzotti, M.; Cenini, S.; Quici, S.; Tollari, S.; *J. Chem. Soc., Perkin Trans. 2*; **1994**; 913.
- [100] Crotti, C.; Cenini, S.; Ragaini, F.; Porta, F.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*; **1992**; 72, 283.

[101] Bassoli, A.; Cenini, S.; Farina, F.; Orlandi, M.; Rindone, B.; *J. Mol. Catal. A: Chem.*; **1994**; 89, 121.

[102] Akazome, M.; Kondo, T.; Watanabe, Y.; *J. Org. Chem.*; **1993**; 58, 310.

[103] Ballini, R.; Bosica, G.; *Synlett*; **1996**; 1115.

[104] Silva, A. M. S.; Pinto, D. C. G. A.; Cavaleiro, J. A. S.; Lévai, A.; Patonay, T.; *ARKIVOC*; **2004**; (vii), 106.

